

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser

ÜBER DEN EINFLUSS DER CEREBRALEN ARTERIOGRAPHIE
AUF DIE BLUT — HIRN — SCHRANKE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jutta Kramer

aus Rumburg (CSSR)

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550821_0010

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med.Heinz O e s e r

ÜBER DEN EINFLUß DER CEREBRALEN ARTERIOGRAPHIE
AUF DIE BLUT - HIRN - SCHRANKE

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jutta Kramer

aus Rumburg (CSSR)

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Sigurd W e n d e

Korreferent: Professor Dr.med. Arist S t e n d e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.3.1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	4
A. Ziel der Arbeit	4
B. Die Blut-Hirn-Schranke im Hinblick auf die Carotisarteriographie	5
1. Geschichtliches	5
2. Zur Lokalisation und Funktion	5
C. Zur Entwicklung der Röntgenkontrastmittel: Geschichtliches	8
D. Röntgenkontrastmittel und Blut-Hirn-Schranken-Schädigung	9
1. Welche Anforderungen werden an ein Kontrastmittel gestellt?	9
2. In Deutschland gebräuchliche Kontrastmittel und Probleme der Salzzusammensetzung	10
3. Beurteilung der Kontrastmitteltoxizität	13
a. Allgemeinschäden	13
b. Lokale Schäden	13
4. Weitere Faktoren, die bei der Anwendung von Kontrastmitteln von Bedeutung sind	17
E. Toxizität der Röntgenkontrastmittel für die Blut-Hirn-Schranke: vergleichende Betrachtungen	23
II. Hauptteil	
A. Versuchsanordnung	30
B. Versuchsergebnisse	33
1. Tabellen	33
2. Kurven	63
3. Probitanalysen	69
III. Diskussion	71
A. Erläuterungen der Probitanalysen	71
B. Auswertung der Ergebnisse	74
C. Diskussion der Literatur und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen	76

IV. Zusammenfassung	82
A. Zielsetzung	32
B. Methodik	82
C. Ergebnisse	83
D. Schlußfolgerung	83
V. Literaturverzeichnis	84
Lebenslauf	

I. Einleitung

A. Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird zuerst auf die Besonderheiten des Stoffaustausches im Zentralnervensystem eingegangen, die durch die Blut-Hirn-Schranke gegeben sind. Ferner werden das anatomische Substrat und die Funktion der Blut-Hirn-Schranke erläutert. Im Anschluß daran werden die Röntgenkontrastmittel, ihre Entwicklung, ihre chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften und andere Faktoren, die bei der Anwendung von Kontrastmitteln von Bedeutung sind, besprochen und die verschiedenen gebräuchlichen Kontrastmittel anhand der vorliegenden Literatur verglichen. Das Schwergewicht liegt dabei auf ihrer Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke.

Mit unseren eigenen tierexperimentellen Untersuchungen sollen die Permeabilitätsstörungen an der Blut-Hirn - Schranke dargestellt werden, die eine Injektion von Jothalamaten in die Arteria carotis hervorrufen kann. Außerdem werden die Ergebnisse von Untersuchungen über den Einfluß einer pH-Änderung des Jothalamates Conray EV und des Diatrizoates SH 2o 932 auf die Störbarkeit der Blut-Hirn-Schranken-Funktion mitgeteilt.

B. Die Blut-Hirn-Schranke im Hinblick auf die Carotis-arteriographie

1. Geschichtliches

Die Blut-Hirn-Schranke stellt einen besonderen Schutz für das Zentralnervensystem dar. Der erste Hinweis auf eine Besonderheit des Stoffaustausches zwischen Blut und Hirngewebe stammt von EHRLICH (1885), dessen Experimente mit dem Anilinfarbstoff Coerulein S zeigten, daß bei seiner parenteralen Applikation sämtliche Organe mit Ausnahme des Zentralnervensystems angefärbt wurden.

LEWANDOWSKI berichtete im Jahre 1900, daß durch die intralumbale Injektion von Natrium-Ferrocyanem schwere cerebrale Krankheitsbilder hervorgerufen werden, die bei intravenöser Gabe sogar einer vielfachen Dosis nicht auftreten.

Eine Erklärung hierfür fand erst GOLDMANN im Jahre 1913, indem er ein besonderes zwischen Blut und Hirnzellen gelegenes Schutzsystem nachweisen konnte. Er zeigte, daß es bei intravenöser Gabe von Trypanblau zu einer Farbstoffaufnahme in die Zellen sämtlicher Körperorgane und der Plexus chorioidei kommt, daß aber die Zellen des Zentralnervensystems nicht angefärbt werden. Aus diesen Ergebnissen folgerte GOLDMANN, daß zwischen Blut und Hirngewebe ein für Trypanblau undurchlässiges Schutzsystem liegen müsse.

2. Über Lokalisation und Funktion dieser Schranke bestanden noch lange Zeit unterschiedliche Ansichten. Die jetzt geltende Auffassung besagt, daß die Blut-Hirn-Schranke aus zwei gleichberechtigten Partner aufgebaut ist (ZÜLCH, 1959):

1. der Endothelschranke der cerebralen Gefäße,
2. den Saugfüßen der Astrocyten.

HAGER (1961) weist besonders auf die Strukturanordnung in der unmittelbaren Umgebung der Hirnkapillaren hin, die sich weitgehend von den Strukturen an anderen Körperorganen unterscheiden. Er zeigte mit seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Feinstrukturen der cerebralen Gefäße und der perivaskulären Räume, daß die Basalmembranen die einzigen trennenden Strukturen zwischen dem perikapillären Hirngewebe und den Endothelzellen darstellen. Ein ausgedehnter extrazellulärer Raum findet sich im Zentralnervensystem nicht. Die Astrocyten-Saugfüße inserieren direkt an den Kapillarwänden. Die Kapillaren fast aller anderen Körperorgane hingegen sind von einem ausgedehnten interstitiellen Bindegewebsraum umgeben. HAGER (ebenda) betrachtet das Fehlen eines perivaskulären Raumes im Gehirn als den wesentlichen morphologischen Unterschied gegenüber den Verhältnissen an anderen Körperorganen und nimmt an, daß dies vielleicht als das wesentliche Substrat der Blut-Hirn-Schranke anzusehen ist. Er vertritt die Ansicht, daß das Permeabilitätsverhalten im Gehirn den Durchlässigkeitseigenschaften von Zellmembranen entspricht, da ein ausgedehnter extrazellulärer Raum, der eine freie Diffusion von Stoffen aus dem Blutstrom gestatten würde, fehlt, und die Zellmembranen unmittelbar nachgeschaltet sind.

Funktion der Schranke:

SPATZ (1924 - 1933) und BROMAN (1938 - 1941) mit seinen Mitarbeitern konnten nachweisen, daß ein Durchtritt von Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke von zwei Faktoren abhängig ist, und zwar von der elektrischen Ladung und der Molekülgröße. Die herrschende Ansicht, daß positiv geladene, basische Farbstoffe die Blut-Hirn-Schranke passieren können, muß auf das biochemische Verhalten dieser Stoffe im Organismus zurückgeführt werden (C.G.SCHMIDT, 1956). Sie können die

Schranke nur dann durchdringen, wenn sie zumindest teilweise in elektrisch neutrale, lipoidlösliche Anhydrobasen bzw. Pseudobasen übergehen. Jenseits der Schranke werden sie wieder in die Kationen des entsprechenden Farbstoffes zurückgebildet. Auch können sie die Blut-Hirn-Schranke passieren, wenn reduzierende Fermentsysteme sie zu lipoidlöslichen Leukobasen hydrogenieren. Im Hirngewebe werden diese Leukobasen dann wieder dehydrogeniert. Dies führt z.B. bei Anwendung von Methylenblau zur Nachdunklung des freigelegten Gehirns. Bei Farbstoffen wie Trypanblau, die stark saure SO_3 -Gruppen besitzen, kann die elektrische Ladung weder durch pH-Änderung noch durch Hydrogenierung beseitigt werden. Dies trifft auch für Carbonsäuren wie Fluorescein und Eosin zu. BAKAY (1961) geht darauf ein, daß auch kleinere Partikel, ja sogar Ionen die Blut-Hirn-Schranke nur beschränkt passieren können, obwohl das Zentralnervensystem einen sehr regen Stoffwechsel besitzt. Eine sinnvolle Erklärung hierfür sei, daß die Blut-Hirn-Schranke eine unveränderte chemische Umgebung für die Nervenzelle aufrecht erhält.

TSCHIRGI (1958) vergleicht die Hirnkapillaren mit den Verhältnissen an der Niere: sie besitzen ein glomerulumähnliches Endothel, das eiweißundurchlässig ist, die Astrocyten haben tubulusähnliche Transportfunktion.

Der genaue Funktionsmechanismus der Blut-Hirn-Schranke ist noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. Wir wissen lediglich, daß zwischen Blut und Hirngewebe ein selektiver Stoffaustausch besteht, der aber an ein intaktes cerebrales Gefäßsystem gebunden ist.

C. Zur Entwicklung der Röntgenkontrastmittel

Geschichtliches

Die erste Angiographie am lebenden Menschen wurde im Jahre 1923 von SICARD und FORESTIER durchgeführt. Seit-her wurden auf dem Gebiet der Kontrastmittelentwicklung große Fortschritte erzielt (K.SCHIMANSKI und P.KRAPP, 1966). Für die cerebrale Angiographie, die von MONIZ im Jahre 1927 eingeführt wurde, gebrauchte dieser zunächst 20-25%ige Jodnatriumlösungen. Im Jahre 1931 ging er selbst zum Gebrauch eines 25%igen Thoriumoxydsols, dem Thorotrast, über, das viel weniger unangenehme Nebenwirkungen nach sich zog und dennoch einen guten Röntgenkontrast gab. Auch von anderen Autoren ist dieses Mittel längere Zeit auf breiter Basis gebraucht worden, da andere damals bekannte Kontrastmittel wie z.B. Abrodil (Monojodmethansulfosaures Natrium) und Uroselectan (2-Oxy-5-jodpyridin-N-essigsäure) weniger geeignet erschienen (BÄTZNER, 1947).

Dennoch hat das Thorotrast einen sehr schwerwiegenden Nachteil: Es wird im Organismus retiniert, wo es durch seine Radioaktivität Spätschäden hervorruft (BROMAN und OLSSON, 1948). Es wurde in der Literatur wiederholt über sogenannte Thorotrastsarkome berichtet. Diese Tatsache macht den Gebrauch des Thorotrast als Kontrastmittel für die Angiographie unmöglich.

Im Jahre 1939 wandte HÄUSSLER erstmalig das kolloid - disperse Äthyltrijodstearat, das Vasoselectan, für die cerebrale Arteriographie an. Dieses hat sich wegen seiner Unschädlichkeit und seiner guten Kontrastgabe längere Zeit gut bewährt bis OLSSON (1941) aber zeigen konnte, daß dieses Kontrastmittel, das ursprünglich für die Hepatographie empfohlen wurde, keineswegs ungefährlich ist. Es ist heute nicht mehr im Handel.

Um den Gebrauch von Thorotrast zu vermeiden, kehrte man wieder zu wasserlöslichen, organischen Jodpräparaten wie Perabrodil (BAYER) (Diatrast, Umbradil) zurück (KAUTZKY und ZÜLCH, 1955). Die kontrastgebende Substanz der modernen, wasserlöslichen Kontrastmittel ist also ausschließlich das Jod. Durch seinen Einbau in organische Verbindungen (Pyridone) konnte seine Toxizität wesentlich vermindert werden.

D. Röntgenkontrastmittel und Blut-Hirn-Schranken-Schädigung

1. Welche Anforderungen werden an Kontrastmittel gestellt?

Mit dem zunehmenden Gebrauch der Angiographie in der klinischen Diagnostik hat sich eine verstärkte Suche nach neuen Kontrastmitteln ergeben, die folgende Forderungen erfüllen sollen:

- a. gute Kontrastgabe
- b. niedrige Toxizität
- c. geringe Viskosität (BERNSTEIN et al. 1962)
- d. kurzfristige und vollständige Ausscheidung der injizierten jodhaltigen Substanzen (geringste Proteinbindung)
- e. weitgehend neutrales Verhalten gegenüber bestimmten Strukturen und Organen (Gefäßwände, Schilddrüse, Niere, Herz, Gehirn, Lunge) (SCHMITT et al. 1967)

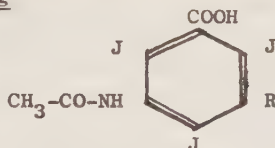
zu a. Ein guter Kontrast wird durch eine hohe Jodkonzentration im Kontrastmittel gewährleistet.

zu b. und c. Die Forderung nach niedriger Toxizität und geringer Viskosität werden anhand der vorliegenden Literatur über die gebräuchlichsten Kontrastmittel abgehandelt.

Zu den heute in Deutschland gebräuchlichsten zählen die in der nebenstehenden Tabelle aufgeführ-

ten Substanzen.

2. In Deutschland gebräuchliche Kontrastmittel und Probleme der Salzzusammensetzung



R	Präparat	Jodgehalt mg/ml	Salzmischungsverhältnisse
-NH-CO-CH ₃	Diatrizoat		
	Urografin 60%	292	Methylglucamin:Natrium = 66:10
	Urografin 76%	370	Methylglucamin:Natrium = 66:10
	Urovison	325	Methylglucamin:Natrium = 18:40
	Angiografin	306	65%ige wässrige Lösung des Methylglucaminsalzes des Diatrizoat
-CO-NH-CH ₃	Jothalamat		
	Conray 80	480	wässrige Lösung, Natrium- salz 80 mg/ml
	Conray 70	410	Methylglucamin:Natrium = 7:63
	Conray EV	328	Methylglucamin:Natrium = 24:36
	Conray 60	282	60%ige wässrige Lösung des Methylglucaminsalzes
-CH ₂ -NH-CO-CH ₃	Jodamide		
	Uromiro 300	300	65%ige wässrige Lösung des Methylglucaminsalzes
	Uromiro 380	380	Methylglucamin:Natrium = 86:14

R	Präparat	Jodgehalt mg/ml	Salzmischungsverhältnisse
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_3 \end{array}$	Metrizoat		
	Ronpacon 60%	350	wässrige Lösung von Na :Ca :Mg :Methylglucamin- 52,8: 2,8: 2,0: 3,0 salze
	Ronpacon 70%	370	28,8: 1,5: 1,0:40,0
	Ronpacon 75%	440	66,0: 3,5: 2,5: 3,7

Sowohl das diiodierte Iodopyracet als auch das trijodier-
te Acetrizoat sind heute wegen ihrer ausgeprägten Toxizi-
tät nicht mehr in Gebrauch.

Die Kontrastmittel können in drei verschiedenen Formen
vorliegen: als reines Natriumsalz, als reines Methylglu-
caminsalz oder als Natrium- und Methylglucaminmischsalz.
Die reinen Methylglucaminsalze der modernen Kontrastmit-
tel sind mit der geringsten Toxizität belastet, haben
aber eine hohe Viskosität. Die reinen Natriumsalze haben
eine geringe Viskosität, so daß eine größere Menge Jod
pro Zeiteinheit auch durch kleine Katheter in das Gefäß-
system injiziert werden kann. Jedoch ist die Toxizität
der reinen Natriumsalze weitaus größer als die der Me-
thylglucaminsalze. Dies wird von GENSINI und DiGIORGI
(1964) darauf zurückgeführt, daß Natriumionen die
Permeabilität von Zellmembranen erhöhen und damit die
Diffusion des organischen Jods erleichtern. Das Methyl-
glucaminion hingegen erschwert die Diffusion des organi-
schen Jods in die Gewebe. Durch das Mischen von Natrium-
und Methylglucaminsalzen kann die Viskosität zwar her-
abgesetzt werden aber in dem Maße, in dem der Natrium-
anteil in der Mischung ansteigt, steigt auch die Toxizität.
Diese Befunde haben bereits SJÖRGEN (1957), VOSSE
(1960) und späterhin auch SCHMIDT (1967) und MAURER
und VLEUGELS (1967) erhoben. Hieraus werden die Schwie-

rigkeiten bei der Bereitstellung eines idealen Kontrastmittels ersichtlich.

FISCHER (1965) berichtet, daß eine weitere Möglichkeit, die Toxizität und Viskosität eines Kontrastmittels zu senken, darin besteht, der Lösung des Natriumsalzes Calcium- und Magnesiumionen zuzusetzen. Nach Zugabe dieser Ionen zu dem Metrizoat konnte dessen LD₅₀ beim Kaninchen auf die Werte des Meglumin-Metrizoats gesteigert werden. Diese Veränderung der Zusammensetzung hat z.B. auch Permeabilitätsstörungen an der Blut-Hirn-Schranke beim Kaninchen vermindert (Data supplied by Nyegaard u.Co., Oslo, Norway; zitiert nach FISCHER, 1965). Der Autor fügt aber hinzu, daß weitere Untersuchungen notwendig sind, um diese Ergebnisse zu stützen.

DOTTER und STRAUBE (1961) schlugen vor, verschiedene Kontrastmittel zu mischen, ausgehend von dem Gedanken, daß ihre pharmakologischen Eigenschaften unterschiedlich sind und sich nicht addieren würden. Sie versprachen sich davon eine Herabsetzung der Toxizität. FISCHER (1965) bezweifelt jedoch, daß eine Mischung der Natriumsalze des Diatrizoats, Jothalamats und Metrizoats besser toleriert würde als das Natrium- oder Methylglucaminsalz einer dieser Substanzen mit der anerkannt geringsten Toxizität. Für eine weitere Verbesserung der Kontrastmittel erwähnt FISCHER (ebenda) folgende Möglichkeiten:

1. die Suche nach einem neuen organischen Kation, das eine niedrige Viskosität, gute Löslichkeit und geringe pharmakologische Aktivität aufweist,
2. die Entwicklung eines neuen Moleküls, das Jod oder ein anderes Schwermetall enthält, dessen reines Natriumsalz oder Natriumsalz mit einer Magnesium- und Calciumbeimengung besser vertragen wird als die bisher bekannten Verbindungen und
3. die Anwendung eines kolloidalen Kontrastmittels

anstelle eines löslichen. Dies aber würde die Probleme der Wirkungen eines Kolloids auf den Blutkreislauf aufwerfen, die erst besser verstanden werden müssen, bevor ein brauchbares Präparat dieser Art entwickelt werden kann.

3. Beurteilung der Kontrastmitteltoxizität

Bei der Beurteilung der Toxizität eines Kontrastmittels werden Allgemeinschäden und lokale Schäden unterschieden.

a. Zu den Allgemeinschäden werden z.B. kardiovaskuläre Zeichen wie kurzzeitige Abnahme des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz und anaphylaktische Reaktionen gezählt (TÖRNELL, 1963). Das Maß für die allgemeine Toxizität ist die LD_{50} .

Bei der Angiographie ist die Gefahr örtlicher Kontrastmittelschädigungen wesentlich größer als die genereller Schäden (GOTTLOB et al., 1957).

b. Örtliche Kontrastmittelschäden werden nur dort manifest, wo das Kontrastmittel relativ unverdünnt einwirken kann, also im Bereich der angiographisch darstellbaren Gefäße (GOTTLOB, 1965).

Je nach Ort und Intensität der Kontrastmitteleinwirkungen führen die lokalen Kontrastmittelschäden zu verschiedenartiger Symptomatik. Es werden Schäden an der Gefäßwand und Permeabilitätsstörungen unterschieden.

Schäden an der Gefäßwand:

Fast nach jeder Angiographie kommt es zu vorübergehenden Störungen der Gefäßmotilität. Zunächst reagieren die Gefäße mit einem Spasmus, der meist von einer anhaltenden Gefäßdilatation gefolgt wird. Klinisch sind diese Motili-

tätsstörungen ohne Bedeutung; die Gefäßdilatation wurde sogar schon zu Therapieversuchen bei Durchblutungsstörungen verwendet.

HUBER und HANDA (1956) führten tierexperimentelle Untersuchungen mit elektromagnetischen Flowmetern durch. Sie stellten fest, daß Kontrastmittel bei normaler Beschaffenheit der Hirngefäße über eine Vasodilatation zu einer vermehrten Hirndurchblutung führen, und daß diese Vasodilatation hauptsächlich die kleineren Arterien betrifft. Die Dauer der Dilatation beträgt mindestens dreißig Sekunden und der Effekt ist nach ein bis zwei Minuten abgeklungen. Ihre bisherigen Untersuchungen schließen aber nicht aus, daß Kontrastmittel ein verändertes Gefäßsystem anders beeinflussen als ein normales.

Auch das Auftreten von Gefäßschmerzen nach der Kontrastmittelinjektion wird häufig beobachtet. Der Gefäßschmerz gehört zu den stärksten Schmerzsensationen (GOTTLOB et al., 1957), die sogar bei tief narkotisierten Tieren, die einen chirurgischen Eingriff ohne Reaktion vertragen, deutliche Schmerzzeichen hervorrufen.

Permeabilitätsstörungen

Ebenfalls zu den lokalen Kontrastmittelschäden gehören die Endothelläsionen. Diese ziehen in der Regel eine Permeabilitätsstörung nach sich.

ZINNER und GOTTLOB (1959) haben die durch Kontrastmittel hervorgerufenen Endothelläsionen näher untersucht und folgende Befunde erhoben: bei ungeschädigten Endothelien findet sich eine regelmäßige Kittlinienzeichnung an der Intima. Bei mittelschwer geschädigten Geweben finden sich neben den längs zur Gefäßachse verlaufenden Kittlinien Gitterfasern, die vorwiegend quer zur Gefäßachse liegen. Bei schwer geschädigten Geweben sind nur noch die sub-endothelialen Gitterfasern darstellbar.

Bei Permeabilitätsstörungen, die nach der cerebralen

Angiographie auftreten, handelt es sich um eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, wie von BROMAN und OLSSON in ihren klassischen Versuchen aus den Jahren 1948-1950 nachgewiesen wurde.

Von verschiedenen Autoren war schon eine derartige Schädigung angenommen worden (GROSS, 1939; ders.1941; KRISTIANSEN und CAMMERMEYER, 1942), aber es war bis dahin niemals möglich gewesen mit den gebräuchlichen Methoden (Thionin- und Hämatoxylin-Eosin-Färbungen) mikroskopische oder makroskopische Veränderungen nachzuweisen. BROMAN und OLSSON (1948) gingen bei ihren Versuchen von der Tatsache aus, daß intravenös verabfolgte Farbstoffe, wie z.B. das grobdisperse Trypanblau, die intakten cerebralen Gefäße nicht passieren können. Wird dieser Farbstoff aber einem Tier injiziert, bei dem vorher eine lokalisierte Permeabilitätsstörung der Hirngefäße gesetzt wurde, so gelangt der Farbstoff in die geschädigte Hirnregion. Die ungeschädigten Teile dieses Organs hingegen zeigen keine Anfärbung.

Diese Methode ist schon früher von verschiedenen Autoren zur Untersuchung von traumatischen und Hitzeläsionen angewandt worden, ohne daß ihre Bedeutung für die Untersuchung der Permeabilitätsstörungen erkannt wurde. Die Durchlässigkeit der Hirngefäße für Farbstoffe nach chemotoxischen Läsionen wurde erstmalig von SKOOG (1937) beschrieben. Er injizierte das schädliche Agens in die A.carotis, so daß dessen Wirkung sofort gegen die Hirngefäße gerichtet war. Seine Technik wurde von BROMAN (1940) weiterentwickelt und zur Untersuchung von mikroembolischen Schäden verwandt. BROMAN und LINDBERG - BROMAN (1945) gebrauchten sie für ihre Untersuchung von physiko-chemischen und chemo-toxischen Läsionen. Es zeigte sich, daß jedes Auftreten einer Permeabilitätsstörung an den cerebralen Gefäßen mit der Penetration eines intra-

venös verabreichten Farbstoffes in das Gehirn verbunden ist. In der Regel war diejenige Hirnregion angefärbt, die von der A.carotis versorgt wird, in die das schädigende Agens eingebracht wurde, d.h. die gesamte betroffene Hemisphäre.

BROMAN und OLSSON (1948) benutzten diese Erkenntnisse erstmalig, um die schädigende Wirkung von Kontrastmitteln, und zwar zunächst von denjenigen der Diodrast-Gruppe, zu untersuchen. In fast allen ihrer Versuche, die mit einer Permeabilitätsstörung einhergingen, fand sich eine Anfärbung des Hirngewebes, und zwar in der Hemisphäre, in deren zugehörige A.carotis das Kontrastmittel eingespritzt wurde.

Bei den meisten ihrer Versuchstiere wurde der Farbstoff unmittelbar nach der Kontrastmittelinjektion appliziert. Bei einigen Tieren aber wurde er erst einige Zeit später injiziert und bei diesen Tieren haben die Autoren beobachtet, daß die Permeabilitätsstörung der cerebralen Gefäße noch mindestens eine Stunde nach der Kontrastmittelinjektion nachweisbar war. Die sofortige Injektion von Kongorot nach der Gefäßschädigung und eine zwei Stunden später erfolgende Gabe von Trypanblau zeigten jedoch, daß nach dieser Zeit die Permeabilitätsstörung abgeklungen war.

Trotz der nachgewiesenen Permeabilitätsstörung ist es in keinem Fall möglich gewesen, makroskopisch ein Hirn-Ödem festzustellen. Ein Charakteristikum der Schäden, die BROMAN und OLSSON (1948) in ihren Versuchen setzten, ist, daß sie reine Blut-Hirn-Schranken-Schäden darstellen, d.h. auch die mikroskopische Untersuchung ergab keinerlei Anhalt für Stasen, Thrombosen, Gewebnekrosen oder Hämorrhagien. Der Blut-Hirn-Schranken-Schaden

selbst kann jedoch sehr schwerwiegend sein. Dies geht daraus hervor, daß die Gefäße für Kongorot, einen Farbstoff, dessen Permeabilitätseigenschaften etwa denen des Plasmaproteins entsprechen, permeabel werden.

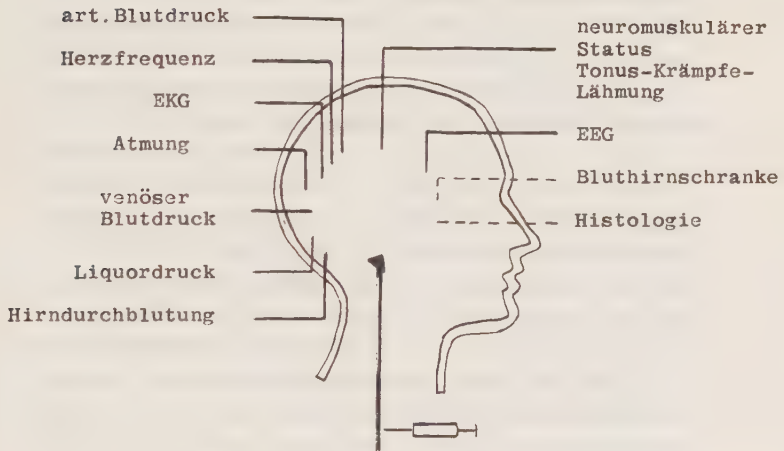
Eine Übersicht über die Störungen, die nach der Carotisarteriographie auftreten können, gibt die folgende Abbildung (modifiziert nach FISCHER und ECKSTEIN, 1961). Es werden hier sowohl die allgemeinen als auch die lokalen Schäden aufgezeigt.

4. Weitere Faktoren, die bei der Anwendung von Kontrastmitteln von Bedeutung sind

Es erhebt sich nun die Frage, welche Eigenschaften der Kontrastmittel den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke bewirken. BROMAN und OLSSON (1948) haben in ihren Untersuchungen über die Toleranz der cerebralen Gefäße gegenüber Röntgenkontrastmitteln festgestellt, daß die Schwere der Läsion der Konzentration, der Menge der Testsubstanz, die mit dem Kapillarendothel in Kontakt tritt, und der Zeit, während der die Konzentration vorherrscht, direkt proportional ist. BASSET et al. (1953) bestätigten diese Befunde.

- a. Um die gefäßschädigende Wirkung von Lösungen mit hohem osmotischen Druck beurteilen zu können, haben GOTTLÖB und ZINNER im Jahre 1965 Traubenzuckerlösungen von verschiedener Konzentration getestet. Aus ihren Versuchsergebnissen folgerten sie, daß Lösungen von hohem osmotischen Druck zu mäßig starken Endothelschäden führen; hypotone Lösungen führen zu ähnlichen Veränderungen.

Schädigungen, die nach der Carotisarteriographie
auftreten können



- b. Der Einfluß des pH, d.h. des negativen dekadischen Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration, ist ebenfalls anzuführen. BASSET et al. haben in ihren Untersuchungen im Jahre 1953 festgestellt, daß Kontrastmittel mit einem pH zwischen 7,2 und 7,6 keine Schrankenstörung hervorrufen. GOTTLOB und ZINNER haben 1965 die endothelschädigende Wirkung injizierbarer Substanzen untersucht. Sie haben in ihren Versuchen Pufferlösungen von verschiedenem pH und verschiedene Säuren bei Ratten intraaortal injiziert und im Anschluß an das Einwirken dieser Substanzen das Gefäß präpariert und histologisch untersucht. Sie fanden, daß Lösungen von pH 4 bis pH 7 keine nennenswerten Endothelschäden verursachten. Beim Übergang in den alkalischen Bereich wurden Schädigungen deutlich, bei pH 9 entsprach der Endothelschaden demjenigen, der durch eine 60%ige Dextroselösung hervorgerufen werden kann. Die Injektion von noch alkalischeren Lösungen führte zu entsprechend schwereren Schäden. Bei Prüfung im Bereich von pH 1 und 0 ergaben sich beträchtliche Veränderungen, die morphologisch nicht von denen zu unterscheiden waren, die durch alkalische Lösungen hervorgerufen werden.

BECKER und QUADBECK (1952) fanden, daß die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke durch pH-Änderungen beeinflussbar ist: pH-Erniedrigung auf der Hirnseite oder pH-Erhöhung auf der Blutseite steigert die Schrankenpermeabilität, pH-Änderungen im umgekehrten Sinne scheinen eher eine schrankenabdichtende Wirkung auszuüben. Die Versuche der Autoren legen es nahe, daß die Schrankenfunktion in erster Linie auf die Wirkung einer elektrischen Ladung an der Endothelmembran zu beziehen ist, denn eine solche

dürfte am raschesten durch eine pH-Verschiebung gestört werden. Am Aufbau der Blut-Hirn-Schranke sind vermutlich, ähnlich wie bei anderen Zellmembranen, Lipide wesentlich beteiligt. Die Empfindlichkeit gegenüber pH-Änderungen hängt vielleicht damit zusammen, daß Lipoidmolekeln mit Dipolcharakter durch pH-Unterschiede zwischen Blut und Gehirn ausgerichtet sind. Wird die Potentialdifferenz, die diese Dipole ausrichtet, verringert (durch pH-Änderung), so ist die Möglichkeit gegeben, daß die Dipole eine weniger gerichtete Lage einnehmen und es so zu einer "Porenbildung" kommt, die auch Stoffen, die in der Membransubstanz nicht löslich sind, einen Durchtritt gestattet.

LELEK und POKORNY (1967) haben an Hunden mittels selektiver und aortographischer renaler Angiographie die schädigende Wirkung der Kontrastmittel Urografin 76%, Visotrast 370 und Uromiro 75% (alle in die Diatrizoatgruppe gehörend) auf die Niere makro- und mikromorphologisch untersucht. Die geringsten Veränderungen verursachte das Urografin, ihm folgte das Visotrast und deutlichere Veränderungen bewirkte das Uromiro. Da alle drei Kontrastmittel die gleichen Verbindungen in gleichem Mischungsverhältnis enthalten, findet der beobachtete Wirkungsunterschied in der chemischen Struktur keine hinreichende Erklärung.

Für einen bewertbaren Unterschied aber halten die Autoren die unterschiedlichen pH-Werte der Mittel: das Urografin liegt mit einem pH-Wert von 7,35 - 7,38 praktisch im physiologischen Bereich. Das Visotrast kommt mit einem pH-Wert von 7,31- 7,35 dem physiologischen Wert nahe, das Uromiro aber weicht mit einem pH von 6,16-6,26 deutlich nach der sauren Seite

ab. Anhand der obigen Befunde wird von den Autoren angenommen, daß eine saure Reaktion der Kontrastmittel die Gewebe ungünstig beeinflusst. Wir halten diese Annahme nicht für folgerichtig, da hier Substanzen verglichen werden, die chemisch unterschiedlich sind.

Ebenfalls im Jahre 1967 berichteten LELEK und POKORNY über die Nephrotoxizität der jothalamathaltigen Kontrastmittel Conray 70 und Angio-Conray 80%. Sie verglichen ihre Ergebnisse mit den Befunden, die sie mit ihren experimentellen Untersuchungen mit Acetrizolat und Diatrizoaten erhalten haben und kamen zu dem Ergebnis, daß histologische Veränderungen nach Applikation von Jothalamaten schwerer sind und häufiger vorkommen als nach Gabe von Diatrizoaten. Die durch die Jothalamate hervorgerufenen Veränderungen erinnerten an diejenigen, die durch Acetrizolate verursacht wurden. Als eine der möglichen Ursachen für die schädigende Wirkung der Jothalamate führen die Autoren eine Verschiebung des pH-Wertes in saurer Richtung an. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, daß die Nephrotoxizität der Jothalamate größer ist als die der Diatrizoate und sie deshalb die Jothalamate für die selektive renale Angiographie weniger geeignet halten.

In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 1967 untersuchten LELEK und POKORNY die postangiographische schädigende Wirkung des Visotrast im Vergleich zu anderen Kontrastmitteln der Diatrizoatgruppe (Urograffin und Uromiro) und der Jothalamatgruppe (Conray 70 und Angio-Conray 80%). Die makro- und mikromorphologischen Untersuchungen nach der renalen Angiographie ergaben erneut, daß die meisten irrever-

siblen Veränderungen in der Jothalamatgruppe und im Falle der Diatrizoatgruppe beim Uromiro 75% vorkamen. Wiederum wiesen die Autoren auf die bei den Kontrastmitteln durchgeführten pH-Messungen hin und betonten, daß das Uromiro etwas saurer ist als das Urografin und das Visotrast und wahrscheinlich deshalb stärkere Schäden hervorruft. Auch das Verhältnis der Salzkomponenten in einem Kontrastmittelpreparat wurde als mögliche Ursache für das Hervorrufen von Schädigungen hervorgehoben: beim Conray 70 ist das Verhältnis der Natrium- und Methylglucaminsalze stark zugunsten des Natriumsalzes verschoben, das Angio-Conray 80 enthält nur Natriumverbindungen.

STEWART et al. (1965) untersuchten den Einfluß des pH-Wertes von Jothalamaten auf die Rückenmarkstoxizität. Sie stellten Lösungen von Angio-Conray her, die sich nur durch ihren pH-Wert unterschieden. Die Rückenmarkstoxizität nach Injektion des Kontrastmittels in die Aorta von Hunden konnte deutlich herabgesetzt werden, wenn statt eines Kontrastmittels mit annähernd physiologischem pH-Wert ein alkalisch reagierendes Kontrastmittel appliziert wurde.

Auf diese den Befunden von BECKER und QUADBECK (1952) widersprechenden Ergebnisse wird in der Diskussion noch eingegangen.

BROMAN und OLSSON (1956) haben die Frage nach der schädlichen Wirkung des Injektionsdruckes näher untersucht. Sie fanden, daß ein hoher Injektionsdruck allein keine Schädigung an den Hirngefäßen hervorruft. Wurde die Kochsalzlösung aber durch 35-%iges Umbradil ersetzt, so ergaben sich Schäden bei einem Injektionsdruck von über 200-250 mmHg. Wurde

diese Grenze nicht überschritten, so entstand durch das Kontrastmittel allein kein Schaden. Daraus folgerten die Autoren, daß zwei Faktoren, die für sich allein unschädlich sind, in Kombination Schäden verursachen können. Sie geben den maximalen unschädlichen Druck mit 200 mmHg an, betonen aber, daß in der klinischen Angiographie der Injektionsdruck nicht von großer Wichtigkeit ist.

- d. Die gleichen Autoren (1956) gehen in ihrem experimentellen Vergleich des Tiuro 25% und des 35%igen Umbradil auch auf die Wirkung von verschiedenen Injektionszeiten ein. Bei Versuchen mit dem Umbradil 35% fanden sie, daß eine Injektionszeit von mehr als 40 Sekunden die Permeabilität der cerebralen Gefäße verändert. Wenn die Zeit von 40 Sekunden aber nicht überschritten wurde, so waren keine Schäden zu beobachten. Generalisierte Krämpfe traten auch nur bei den Versuchstieren auf, bei denen eine Injektionszeit von mehr als 40 Sekunden gebraucht wurde. Die Autoren vermuten, daß die durch eine lange Injektionszeit entstehende cerebrale Anoxie das Auftreten von Krämpfen begünstigt.

Nach der Meinung von GOTTLOB et al. (1957) handelt es sich bei der Kontrastmittelschädigung um ein Zusammenspiel von verschiedenen physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Eigenschaften der Kontrastmittel.

E. Toxizität der Röntgenkontrastmittel für die Blut-Hirn-Schranke: vergleichende Betrachtungen

Nachdem BROMAN und OLSSON (1948) nachgewiesen hatten, daß Kontrastmittel nach der Carotisarteriographie den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke verursachen können, untersuchten sie das Iodopyracet 35% und das Natrium - Acetrizooat 25% auf ihre toxische Wirkung für die Blut-Hirn-Schranke. Sie fanden, daß beide Kontrastmittel die Schranke in gleichem Maße beeinträchtigen.

BLOOR et al. (1951) und WHITELEATHER und de SAUSSURE (1956) arbeiteten mit der Versuchsanordnung von BROMAN und OLSSON (1948) und kamen zu dem Ergebnis, daß das Iodopyracet 35% viel weniger toxisch für die Blut-Hirn-Schranke ist als das Natrium-Acetrizooat 30%.

WHITELEATHER und de SAUSSURE (1956) und VOSSE (1960) gebrauchten diegleiche Technik, um das Natrium-Diatrizzooat zu untersuchen. Sie betrachteten beide das Natrium-Diatrizzooat als das am wenigsten toxische Kontrastmittel von diesen vier Gruppen.

VOSSE machte außerdem darauf aufmerksam, daß eine Mischung der Methylglucamin- und Natriumsalze weniger toxisch sei als das reine Natrium-Diatrizzooat oder Natrium-Diprottrizzooat (ebenda).

Zusammenfassend stellt TÖRNELL (1963) fest, daß das Natrium-Acetrizooat das für die Blut-Hirn-Schranke toxischste Kontrastmittel darstellt. Die Kontrastmittel aus der Diatrizzooat-Gruppe seien die am wenigsten toxischen, während das Iodopyracet und das Diprottrizzooat eine Mittelstellung einnehmen.

BROADBRIDGE und LESLIE (1957) verglichen die Toxizität von Urografin 60% und Hypaque 45%. Urografin 60% stellt eine Mischung der Methylglucamin- und Natriumsalze der Diatrizoesäure dar (Mischungsverhältnis 66 : 10). Im Hypaque 45% ist das Natriumsalz allein enthalten. Beide Kontrastmittel geben einen gleich guten Kontrast, wobei ihre Kontrastgabe besser ist als die von Diodone 35% und Diaginol 25%. Hypaque und Urografin verursachen keine stärkere Irritation des Patienten und sind weniger schmerzhaft bei der Injektion. Sie können in geringeren Konzentrationen bei noch immer gutem Kontrast zur Anwendung kommen. Bei den neurologischen Komplikationen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier genannten Substanzen. Allerdings fanden die Autoren eine Zunahme an nicht schwerwiegenden Komplikationen wie vorübergehende, leichte Paresen, Verwirrheitszustände des Patienten und vorübergehende Verschlechterung eines vorherbestehenden Symptoms wie z.B. Dysphasie und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Sie sind aber der Meinung, daß die verbesserte Kontrastgabe ohne Zunahme der subjektiven Sensationen bei der Injektion die Zunahme der wenig schwerwiegenden oder vorübergehenden Folgen überwiegt, so daß also der Gebrauch von Hypaque und Urografin in der cerebralen Angiographie gerechtfertigt erscheint.

SCHMIDT (1967) ist der Ansicht, daß bei Risikoindikationen wie der cerebralen Angiographie, der selektiven Laevokardiographie sowie der coronaren und der renalen Angiographie möglichst nur solche Kontrastmittel gewählt werden sollen, die als reine Methylglucaminsalze vorliegen oder nur einen geringen Natriumanteil aufweisen.

Von der Herstellerfirma des Urovisons (Schering AG, Berlin) wird darauf hingewiesen, daß sich für angiographische Untersuchungen, bei denen eine optimale Verträglichkeit von größerer Bedeutung ist als die geringe Viskosität, ein reines Methylglucaminsalz empfiehlt. Zu diesen Untersuchungen gehören die Angiokardiographie, die cerebrale Angiographie, die selektive Gefäßdarstellung anderer Organe und die Extremitätenangiographie ohne Allgemeinnarkose. Die Firma hatte für diese Zwecke das reine Methylglucaminsalz der Urografinsäure unter der vorläufigen Bezeichnung SH 2o 932 zur Verfügung gestellt. Jetzt ist das SH 2o 932 unter dem Namen Angiografin im Handel.

Bisher waren die Diatrizoate die bewährtesten Kontrastmittel. Die Suche nach weiteren Kontrastmitteln, die auch die Diatrizoate übertreffen, hat in den USA zur Entwicklung der Jothalamatverbindung geführt. Die Jothalamsäure ist der Diatrizoesäure isomer und ist durch folgende chemische und physikalische Eigenschaften gekennzeichnet.

Das Conray (BYK-GULDEN-LOMBERG GmbH, Konstanz) wird von der 2,4,6 Trijodisophthalsäure abgeleitet. Es ist als Methylamid in Position 3 der 5-Acetylamino 2,4,6 Trijodisophthalsäure = Jothalamsäure im Handel und zwar in den Präparaten Conray 3o (reines Methylglucaminsalz), 6o (reines Methylglucaminsalz), 7o (Gemisch des Natrium- und Methylglucaminsalzes), 8o (reines Natriumsalz) und EV (Gemisch des Natrium- und Methylglucaminsalzes). In dieser Arbeit werden nur das Conray 6o und das Conray EV behandelt.

Das Conray 6o ist, wie schon erwähnt, das reine Methylglucaminsalz der Jothalamsäure. Sein Molekulargewicht beträgt 809,14, der pH-Wert liegt zwischen 6,8 und 7,5.

Es liegt in Form einer klaren, blaßgelben Flüssigkeit vor, die eine Viskosität von 4,0 cP bei 37,5° C besitzt. Der Jodgehalt beträgt 282 mg/ml, die Osmolarität 1382 mos/ml. Es wird nur in ganz geringem Maße an Protein gebunden und kann deshalb nach LASSER et al. (1962) zu den am wenigsten toxisch wirkenden, wasserlöslichen Kontrastmitteln gerechnet werden.

Die Ansicht, daß weniger visköse Kontrastmittel der gleichen oder weitgehend ähnlichen Grundsubstanzen mit einer besseren Verträglichkeit verbunden sind, hat dazu geführt, daß eine Änderung des Kationen-Mischungsverhältnisses von Natrium und Methylglucamin bei bekannten Kontrastmittellösungen vorgenommen wurde.

Aus einer solchen Änderung des Kationenmischungsverhältnisses ist das Conray EV (60%ige Lösung) entstanden. Nach Angaben der Herstellerfirma (BYK-GULDEN-LOMBERG GmbH, Konstanz) beträgt das Verhältnis Natrium:Methylglucamin = 36:24. Die Lösung besitzt eine Viskosität von 3,5 cP bei 37,5° C, ihr Jodgehalt beträgt 328 mg/ml und ihre Osmolarität 1886 mos/ml.

Über die ersten mit den Jothalamaten erhaltenen Versuchsergebnisse berichteten DOTTER et al. im Jahre 1962. Untersuchungen über die Beeinflussung der Blut-Hirnschranke ergaben, daß die Natrium- und Methylglucaminjothalamate dem vergleichbaren Natriumsalz eines trijodierten Benzoesäurederivates hinsichtlich der Hirnfärbung und der neuromuskulären Erregung überlegen sind. Bei der cerebralen Angiographie waren die Nebenwirkungen im Vergleich zu den Erfahrungen mit anderen Kontrastmitteln unbedeutend.

Die erste experimentelle Mitteilung stammt von SESSIONS et al. (1962), in der sie über das Jothalamat Conray 80 berichten. Die Autoren stellten fest, daß dieses Kontrast-

mittel das bisher am wenigsten toxische, nämlich das Diatrizoat Hypaque 90% in der Qualität noch übertrifft, womit dieses Präparat also das bisher am besten verträgliche darstellt. Laut diesen ersten Beobachtungen verfügt es über keine Neurotoxizität und verursacht weder funktionelle noch gewebliche Schäden an der Niere.

MAURER und VAHLENSIECK bestätigten im Jahre 1964 diese Befunde.

STEWART et al. allerdings berichteten im Jahre 1965 über erhebliche Rückenmarksschädigungen, die durch das Jothalamat bei der experimentellen Nierenarteriographie hervorgerufen wurden. Dabei erwies sich das Anglo-Conray als erheblich toxischer für das Rückenmark als zum Beispiel das Diatrizoat Hypaque M 90%. Ein Vergleich der Rückenmarkstoxizität der Natrium- und der Methylglucaminsalze des Jothalamats Anglo-Conray ergab, daß das visköse Methylglucaminsalz im Gegensatz zu dem Natriumsalz keine neurotoxischen Reaktionen verursachte.

WENDE und MARX (1966) haben Jothalamate im Hinblick auf ihre blut-hirn-schranken-schädigende Wirkung in Tierexperimenten untersucht und mit Diatrizoesäurepräparaten unter Anwendung der von BROMAN und OLSSON angegebenen Farbstoffindikatorenmethode verglichen. Dabei zeigte sich, daß die Jothalamate die geringsten Schrankenstörungen verursachten, die Diatrizoate hingegen ausgeprägte Schädigungen aufwiesen.

CHASE und KRICHEFF (1965) verglichen die Häufigkeit, mit der Komplikationen bei den am besten verträglichen Kontrastmitteln, nämlich dem Natrium-Diatrizoat 50% und dem Meglumin-Jothalamat bei der cerebralen Angiographie auftreten. Die Autoren verfügen über ein Krankengut von 474 Patienten, bei denen insgesamt 555 Angiographien

durchgeführt wurden. Die Kontrastgabe der beiden Mittel wurde als gleich beurteilt, aber anhand der klinischen Symptome ließ sich eine eindeutige Überlegenheit des Meglumin-Jothalamates über das Natrium-Diatrizoat feststellen. Es fand sich ein statistisch signifikanter Abfall der Komplikationsrate in der Meglumin-Jothalamatgruppe.

Ebenfalls KRICHEFF und CHASE (1967) verglichen die Kontrastmittel Meglumin-Diatrizoat und Meglumin-Jothalamat in einer 297 Patienten umfassenden Versuchsreihe. Sie führten sowohl Carotis-Arteriographien als auch Brachialisarteriographien durch. Die Beurteilung der danach auftretenden Komplikationen erfolgte anhand klinischer Symptome wie Schmerzen, Brennen im Injektionsbereich, bedeutende Blutdruckveränderungen, Auftreten neurologischer Symptome usw.

Bei der Carotis-Arteriographie fanden die Autoren keine nennenswerten Unterschiede zwischen diesen beiden Kontrastmitteln, während bei der Brachialisarteriographie Komplikationen nach Applikation von Meglumin-Jothalamat fast zweimal so häufig auftraten wie nach der Gabe von Meglumin-Diatrizoat. Aus den Ergebnissen bei der Carotisangiographie folgerten die Autoren, daß das Meglumin-Diatrizoat hierfür ebenso geeignet ist wie das Meglumin-Jothalamat.

Aus den letzten Ausführungen wird ersichtlich, daß die Erfahrungen mit den Jothalamaten noch nicht sehr weitreichend und teilweise noch widersprüchlich sind. Zwar sind die Kontrastmittel dieser Gruppe schon verschiedentlich in der experimentellen Nierenarteriographie untersucht worden, doch gibt es nur vereinzelte eingehende Untersuchungen über die Jothalamate, die ihre Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke aufzeigen.

Mit der vorliegenden Arbeit soll nun versucht werden, die Wirkung der Jothalamate auf die Blut-Hirn-Schranke im Tierexperiment aufzuzeigen.

Außerdem soll der Einfluß einer pH-Änderung des Jothalamatpräparates Conray EV und des Diatrizoates SH 2o 932 auf die Störbarkeit der Blut-Hirn-Schranken-Funktion deutlich gemacht werden.

II. Hauptteil

A. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden Ratten eines gleichen Stammes (Wistar), deren Gewicht zwischen 150-200 g lag, verwendet. Die Ratte wurde deshalb gewählt, da diese Tierart eine cerebrales Gefäßsystem aufweist, das demjenigen des menschlichen Gehirns recht ähnlich ist (ZEMAN, 1963). Es findet sich eine gut katheterisierbare A.carotis interna, die intrakraniell in einen vollständigen Circulus Willisii einmündet, von dem aus das Diencephalon und weite Teile des Großhirns mit Blut versorgt werden.

Nach intraperitonealer Injektion von 100 mg/kg Tier Inactin als Narkosemittel wurde die linke A.carotis interna freipräpariert, proximal unterbunden und katheterisiert. Anschließend wurde den Tieren 0,1 mg/kg Körpergewicht einer 1%igen Evan's blue-Lösung in die Schwanzvene injiziert.

Bei der Wahl des Indikatorfarbstoffes wurde darauf geachtet, daß der Farbstoff selbst nicht die Schrankenfunktion verändert.

BROMAN et al. (1961) haben das Trypanblau empfohlen, da hiermit die räumliche Verteilung der Läsion leichter bestimmt werden kann als mit frei diffundierenden Indikatoren, und da bei der Farbstoffindikationsmethode weniger mit Artefakten gerechnet werden muß als bei der Anwendung von unsichtbaren Indikatoren. Das Trypanblau aber ist eine relativ starke Säure und besitzt als solche eine deutlich schrankenstabilisierende Wirkung.

Das Evan's blue hingegen wird fast vollständig an das Serumalbumin gebunden, weshalb man von diesem Indikator keine Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke zu erwarten hat. Demnach lassen sich mit dieser Substanz also Schrankenstörungen nachweisen, die einer Albumindurchlässigkeit entsprechen. Bei der Verwendung von Trypanblau wäre ein höherer Grad der Permeabilitätsstörung, wahrscheinlich sogar ein völliger Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranken-Funktion notwendig, um den Farbstoffdurchtritt zu gestatten (WENDE und MARX, 1966).

Vier Minuten nach Unterbindung der Carotis wurde eine einmalige Dosis von Kontrastmittel durch den Carotiskatheter appliziert. Dabei wurde auf die Vermeidung von Luftembolien genauestens geachtet. Dreißig Minuten nach der Kontrastmittelinjektion bzw. vierunddreißig Minuten nach der Carotisunterbindung wurden die Tiere durch Injektion von etwa 10 ml einer 10%igen Formalinlösung in den Carotiskatheter getötet. Daraufhin wurde das Gehirn aus der Schädelkapsel freipräpariert und achtundvierzig Stunden lang in 4%igem Formalin fixiert. Durch die Injektion von Formalin in die A.carotis wird der intravasal liegende Farbstoff, der nach dem postmortalen Schranken-zusammenbruch noch zu einer Anfärbung des Gehirns führen könnte, vollständig entfernt (BROMAN, 1955), und außerdem wird von intravasal her eine gewisse Fixation erreicht.

Die Anfärbung der Gehirne wurde makroskopisch beurteilt, nachdem sie durch mehrere Frontalschnitte seziiert waren. Kontrollversuche wurden mit physiologischer NaCl-Lösung durchgeführt, wonach sich keinerlei Anfärbung fand.

Es erfolgte eine qualitative Auswertung der Färbungsintensität. Jede Blaufärbung wurde als positiv, das Fehlen einer Anfärbung als negativ gewertet. Eine diffus

über das gesamte Gehirn verteilte Graufärbung wurde ebenfalls als positiv gewertet.

Anfärbungen im Bereich des Hypothalamus bzw. der Stammhirnkerne ließen sich makroskopisch feststellen. Blaufärbungen im Cortex fanden sich nur bei stärksten Schädigungsgraden und niemals ohne Anfärbung der erstgenannten Gebiete.

B. Ergebnisse

Präparat Nr.1: SH 860/x = reines Methylglucaminsalz der Uromirosäure

Dosis: 0,6 ml

Fier Nr.	Anfärbung Tuber cinereum	des: Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1								x
2								x
3	x	x	x	x				
4								x
5								x
6								x
7								x
8	x	x						
9								x
10								x

Dosis: 0,8 ml

1	x	x	x					
2								x
3								x
4	x	x	x	x		x		
5								x
6								x
7	x	x						
8								x
9								x
10	x	x						

Dosis: 1,0 ml

1	x	x	x			x		
2	x	x	x	x				
3								x
4								x
5	x			x				
6	x	x	x	x				
7								x
8								x
9	x	x	x					
10								x

Präparat Nr.1: SH 860/x: reines Methylglucaminsalz der Uromirosäure

Dosis: 1,4 ml

Tier Nr.	Anfärbung des Tuber cinereum	des: Thalamus	Cortex	Kleinhirns	Hirngewebe diffus gefärbt	tot und gefärbt	ohne Anfärbg. tot	neg.
1	x	x	x					
2	x	x						
3								
4								x
5		x						x
6								
7								x
8	x	x	x					x
9	x	x						
10					x		x	

Dosis: 1,6 ml

1	x							
2		x	x					
3		x	x					
4								
5	x	x	x					x
6								
7	x	x	x					x
8								
9								x
10								x

Dosis: 1,8 ml

1	x	x	x	x				
2						x		
3								x
4	x	x	x					x
5	x	x	x					
6	x	x	x	x			x	
7								
8	x	x	x					x
9								
10								x

Präparat Nr.1: SH 860/x = reines Methylglucaminsalz der
Uromirosäure

Dosis: 2,0 ml

Tier Nr.	Anfärbung Tuber cinereum	des: Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1		x	x					
2	x	x	x			x		
3	x	x	x			x		
4								x
5	x	x						
6		x				x		
7	x	x	x	x				
8								x
9							x	
10	x	x	x					

Dosis: 2,4 ml

1	x	x	x	x				
2	x	x	x	x		x		
3	x	x						
4					x			
5					x			
6					x	x		
7	x	x	x	x		x		
8	x							
9	x	x	x					
10								x

Präparat Nr.2: SH 86o/4o = Mischsalz der Uromirosäure
Natrium:Methylglucamin = 41,25 : 18,35

Dosis: o,2 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex Klein- hirns	Hirn diffus gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1							
2					x		
3							x
4							x
5							x
6	x	x	x		x		
7							
8							x
9							x
1o							x

Dosis: o,4 ml

1							
2							x
3							x
4	x	x	x				x
5							
6							x
7							x
8							x
9							x
1o	x	x					x

Dosis: o,6 ml

1							
2							x
3							x
4							x
5	x		x				x
6	x	x					
7	x	x	x	x			
8							
9	x	x					x
1o							x

Präparat Nr.2: SH 861/40 = Mischsalz der Uromirosäure
Natrium:Methylglucamin = 41,25 : 18,35

Dosis: 0,8 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1								x
2								x
3								x
4	x	x	x	x				
5	x	x	x					
6	x	x	x					
7								
8	x	x	x	x		x		x
9	x	x	x	x				
10								x

Dosis: 1,0 ml

1	x	x	x					
2								x
3	x	x	x	x				
4								x
5								x
6								x
7								x
8	x	x	x	x		x		
9	x		x					
10								x

Dosis: 1,4 ml

1								x
2					x		x	
3	x	x	x	x			x	
4								x
5	x	x	x	x				
6	x	x	x	x				
7	x	x	x	x				
8					x		x	
9								x
10	x	x	x	x				

Präparat Nr.2: SH 860/40 = Mischsalz der Uromirosäure
Natrium:Methylglucamin = 41,25 : 18,35

Dosis: 1,6 ml

Tier Nr.	Anfärbung Tuber cinereum	des Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1								
2	x	x						x
3	x	x	x	x				
4	x	x	x					
5	x	x	x					
6	x	x	x					
7	x	x	x					
8								
9								x
10	x	x	x	x				x

Dosis: 1,8 ml

1								
2								x
3	x	x	x	x	x	x		
4						x		
5					x	x		x
6								
7	x	x	x	x		x		x
8	x	x	x					
9	x	x						
10	x	x	x					

Dosis: 2,0 ml

1	x	x	x	x				
2								
3	x	x	x		x			
4	x	x	x	x				
5	x	x	x					
6	x	x						
7	x	x	x	x				
8	x	x						
9	x	x	x	x				
10						x		

Präparat Nr.3: SH 860/34 = reines Natriumsalz der Uromiärsäure

Dosis: 0,2 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1								x
2								x
3	x	x	x					
4								x
5								x
6								x
7	x	x	x					
8								x
9								x
10								x

Dosis: 0,4 ml

1	x				x			
2								
3					x			
4								x
5								x
6								x
7								x
8	x	x	x					
9	x	x	x					
10								x

Dosis: 0,6 ml

1	x	x	x	x		x		
2	x	x	x	x				
3	x	x	x	x				
4								x
5	x				x			
6	x	x	x					
7								x
8	x	x	x	x				
9								x
10			x	x				

Präparat Nr.3: SH 86o/34 = reines Natriumsalz der Uromirosäure

Dosis: 0,8 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala-Cortex mus	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1	x	x	x		x		
2							x
3							x
4							x
5							x
6	x	x	x	x			
7							x
8		x					
9	x	x	x				
10							x

Dosis: 1,0 ml

1							
2	x	x	x	x			x
3					x		
4							x
5		x	x				x
6	x						
7	x	x		x			
8	x	x	x	x			
9	x	x	x	x		x	
10	x	x	x			x	

Dosis: 1,2 ml

1	x	x		x			
2							
3	x	x	x				x
4	x	x					
5							
6		x			x	x	
7							
8				x			x
9	x						
10	x	x	x	x		x	

Präparat Nr.3: SH 86o/34 = reines Natriumsalz der Uromirosäure

Dosis: 1,4 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mut	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus tot u. grau gefärbtgefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
1	x	x		x		x	
2	x	x	x				
3		x	x	x			
4	x	x	x				
5							x
6	x	x	x	x		x	
7	x	x	x			x	
8	x	x	x	x			
9	x	x					
10		x					

Präparat Nr. 4: A = Urovison
pH 7,5

Dosis: 0,4 ml

Tier Anfärbung des:								
Nr.	Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg. tot	neg.
1								
2	x		x					x
3	x	x	x	x				
4								
5								x
6								x
7								x
8								x
9								x
10								x

Dosis: 0,6 ml

1								
2	x	x	x	x				x
3								
4		x	x					x
5								
6								x
7	x	x	x	x				x
8								
9	x							x
10								x

Dosis: 0,8 ml

1								
2								x
3	x	x	x					x
4	x	x	x					
5								
6	x	x	x	x		x		
7	x							
8	x	x	x	x				
9								
10	x	x						x

Präparat Nr. 4: A = Urovison
pH 7,5

osis: 1,2 ml

Anfärbung des:							
r.	Tuber	Thala-	Cortex Klein-	Hirn diffus	tot u.	ohne An-	neg.
	cinereum	mus	hirns	grau gefärbt	gefärbt	färbg. tot	
	x					x	
							x
							x
							x
	x	x	x				
	x	x					
	x	x					
							x
							x

osis: 1,4 ml

					x		
	x	x		x			x
							x
	x	x	x	x	x		
	x	x					x
							x
	x	x	x	x			

osis: 1,6 ml

	x	x	x				
							x
							x
		x		x			
	x	x	x	x			
							x
	x	x	x	x			
	x	x					
	x	x	x				

Präparat Nr. 4 : A = Urovison
pH 7,5

Dosis: 2,0 ml

Tier Nr.	Anfärbung des:					tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg.
	Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt			
1		x	x	x				
2	x	x	x	x		x		
3							x	
4	x	x	x	x		x		
5	x	x	x	x				
6								
7	x						x	
8						x		
9								x
10	x	x	x	x				x

Präparat Nr.5 : B = Urografin 60
pH 6,2

Dosis: 0,4 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg. tot	neg.
1							x	
2								x
3	x	x	x					
4	x	x	x					
5	x	x	x					
6								
7								x
8								x
9								x
10								x

Dosis: 0,8 ml

1	x	x	x	x				
2	x	x	x					
3								x
4								x
5	x							
6								x
7								x
8								x
9								x
10								x

Dosis: 1,2 ml

1								x
2	x	x	x					
3								x
4								x
5								x
6								x
7								x
8	x	x	x	x				
9								x
10								x

Präparat Nr.5: B = Urografin 6o
pH 6,2

Dosis: 1,4 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	ne
1								
2								
3								
4	x	x	x					
5								
6	x	x						
7	x	x	x					
8								
9								
10	x	x	x	x				

Dosis: 1,6 ml

1	x	x	x	x				
2								
3								
4	x	x	x					
5	x	x	x	x				
6								
7								
8	x	x	x	x				
9								
10	x	x	x	x				

Dosis: 2,0 ml

1	x		x					
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8	x	x	x					
9								
10		x						

Apparat Nr.5: B = Urografen 60
pH 6,2

osis: 2,2 ml

er	Anfärbung des:	Thala-	Cortex	Klein-	Hirn diffus	tot u.	ohne An-	neg.
.	Tuber	mus		hirns	grau gefärbt	gefärbt	färbg.tot	
	cinereum							
	x	x	x	x				
	x	x	x					
								x
								x
								x
	x	x						
	x	x	x					x
								x
								x

osis: 2,6 ml

					x			
								x
					x			
								x
								x
		x	x					
								x
								x
	x	x	x					
		x						

osis: 2,8 ml

	x	x				x		
					x			
	x	x	x					
								x
								x
								x
								x
								x
	x	x	x					
	x	x	x			x		

Präparat Nr.5: B = Urografin 60
pH 6,2

Dosis: 3,0 ml

Tier Nr.	Anfärbung des:							ohne Anfärbg tot
	Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt		
1					x			
2								
3	x	x	x			x		x
4						x		
5						x		
6	x							
7						x		
8								x
9	x	x	x	x	x	x		
10					x	x		

er Anfärbung des:							
Tuber	Thala-	Cortex	Klein-	Hirn	diffus	tot u.	ohne An- neg.
cinereum	mus		hirns	grau	gefärbt	gefärbt	färbg.tot

X	X	X	
X	X	X	X
X	X	X	X

x
x
x

Х
Х
Х
Х

[illegible]

			X	X
				X
X	X	X	X	X
X	X	X		X
				X
				X
				X
				X
				X

Präparat Nr.6: C = Conray 60
pH 6,2

Dosis: 2,0 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	neg
1								
2	x	x	x					x
3	x	x	x	x				
4								
5								x
6								x
7								x
8	x	x	x					x
9								
10	x	x	x					x

Dosis: 2,4 ml

1								
2	x	x	x	x				x
3								
4								x
5							x	
6								x
7	x	x						x
8								
9					x			
10	x							x

Dosis: 2,8 ml

1		x	x					
2	x							
3								
4		x						x
5	x	x						
6	x	x						
7								
8	x	x	x	x				x
9								
10	x	x	x		x	x		

Präparat Nr.7: D = Conray EV
pH 6,2

Dosis: 1,0 ml

Tier Nr.	Anfärbung Tuber cinereum	des: Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg. tot	ne
1	x	x	x	x				
2				x	x			
3	x	x	x	x				
4	x	x	x	x				
5	x	x	x	x				
6							x	
7								
8								
9								
10		x	x		x		x	

Dosis: 1,2 ml

1								
2	x	x		x				
3	x	x						
4	x	x		x				
5	x	x						
6								
7								
8	x	x	x	x	x			
9								
10	x		x	x				

Dosis: 1,6 ml

1								
2	x	x	x	x			x	
3								
4	x	x			x			
5	x	x	x	x				
6	x	x	x	x				
7	x	x	x					
8								
9	x	x	x	x	x		x	
10	x	x	x				x	

Apparat Nr.7: D = Conray EV
pH 6,2

osis: 1,8 ml

er	Anfärbung des:							
.	Tuber	Thala-	Cortex	Klein-	Hirn diffus	tot u.	ohne An-	neg.
	cinereum	mus		hirns	grau gefärbt	gefärbt	färbg.tot	
	x	x	x	x				x
	x	x	x	x		x		
	x							
	x	x	x	x				
	x	x	x	x		x		x
					x	x		
					x	x		
	x	x	x	x				

Präparat Nr.8: E = Conray EV
pH 7,5

Dosis: 0,2 ml

Tier Nr.	Anfärbung des:		Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg. tot	neg
	Tuber cinereum	Thala- mus						
1								
2							x	
3								x
4								x
5	x	x	x	x				
6								x
7								x
8								x
9	x	x						
10								x

Dosis: 0,4 ml

1						X
2						X
3	x	x	x	x	x	X
4	x	x	x			
5		x	x			
6	x	x	x	x		
7	x	x				
8						
9	x	x	x			X
1o	x					

Dosis: 0,6 ml

1					
2	x	x	x	x	
3					x
4	x	x	x	x	
5					x
6		x			
7					x
8	x	x	x		x
9	x	x	x	x	
10					x

äparat Nr.8 : E = Conray EV
pH 7,5

sis: 1,0 ml

er	Anfärbung des:							
.	Tuber	Thala-Cortex	Klein-	Hirn diffus	tot u.	ohne An-	neg.	
	cinereum	mus	hirns	grau gefärbt	gefärbt	färbg. tot		
								x
	x	x	x					
	x	x	x					
	x	x						x
								x
	x	x	x					
	x	x	x					
	x	x			x			
	x	x						

sis: 1,4 ml

				X
X	X	X	X	
X	X	X		
X				
X	X	X		
X	X		X	
X	X			
X	X	X	X	
X	X		X	
				X

sis: 1,8 ml

			X	X	
					X
					X
					X
X					
					X
X	X	X	X		
X	X	X	X		
X	X	X	X		

Präparat Nr.9: F = SH 2o 932
pH 6,2

Dosis: 0,4 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thalamus	Cortex	Kleinhirns	Hirndiffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne Anfärbg. tot
----------	----------------------------------	----------	--------	------------	----------------------------	-------------------	----------------------

1							
2	x			x			
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10	x	x	x	x			

Dosis: 0,8 ml

1							
2							
3							
4	x	x		x			
5							
6							
7	x	x					
8							
9							
10							

Dosis: 1, 4 ml

1	x	x	x	x			
2						x	
3							
4							
5							
6						x	
7	x	x	x	x			
8							
9							
10	x	x					

Apparat Nr.9: F = SH 2o 932
pH 6,2

sis: 1,8 ml

er Anfärbung des:				
Tuber	Thalamus	Cortex	Klein-Hirn diffus	tot u. ohne An- neg.
cinereum			hirns grau gefärbt	gefärbt färbg.tot
x	x			x
				x
				x
				x
x	x	x		
x	x	x		
x	x	x		
x	x			
x	x			

sis: 2,2 ml

x	x	x		
				x
				x
				x
				x
			x	
x				x
x	x	x		
x	x	x		

sis: 2,6 ml

x	x			
x	x	x		
x	x			
				x
				x
				x
				x
				x
x	x	x		
x	x	x		

Präparat Nr.10: G = SH 2o 932
pH 7,5

Dosis: 0,4 ml

Tier Nr.	Anfärbung Tuber cinereum	des: Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot	notiz
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

Dosis: 0,8 ml

1					
2					X
3					X
4					X
5	X	X	X	X	X
6					
7					X
8					X
9					X
10	X	X	X	X	X

Dosis: 1,4 ml

1					
2					X
3					X
4					X
5	x		x		X
6	x		x		
7					
8					X
9					X
10					X

iparat Nr.10 : G - SH 2o 932
pH 7,5

sis: 1,6 ml

er Anfärbung des:	Tuber	Thala-	Cortex	Klein-	Hirn diffus	tot u.	ohne An-	neg.
cinereum	mus			hirns	grau gefärbt	gefärbt	färbg.tot	
				x				x
				x	x	x		
x	x		x					
x	x							x
x	x		x					x
						x		x

sis: 1,8 ml

	x							
x	x							
x	x		x					
								x
x	x		x					
x	x		x					
	x		x					x
								x

sis: 2,2 ml

x	x			x				
								x
x	x							x
								x
								x
								x
x	x		x					
x	x		x					

Präparat Nr.10: G = SH 20 932
pH 7,5

Dosis: 2,6 ml

Tier Nr.	Anfärbung des:					ohne An- färbg.tot
	Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	
1						
2						
3						x
4	x	x		x		x
5		x				
6				x		
7						
8						x
9						
10						x

Präparat Nr.11 = Uromiro

Dosis: 1,2 ml

Tier Nr.	Anfärbung des: Tuber cinereum	Thala- mus	Cortex	Klein- hirns	Hirn diffus grau gefärbt	tot u. gefärbt	ohne An- färbg.tot
1	x	x	x	x			x
2							
3	x	x	x				
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

Dosis: 1,4 ml

1	x	x	x	x			
2							
3	x	x	x				
4	x	x	x				
5							
6							
7							
8	x	x					
9							
10	x						

Dosis: 1,6 ml

1	x	x					
2							
3	x	x	x				
4		x				x	
5	x		x	x			
6	x	x	x	x			
7							
8							
9							
10							

Parat Nr.11 = Uromiro

Is: 2,0 ml

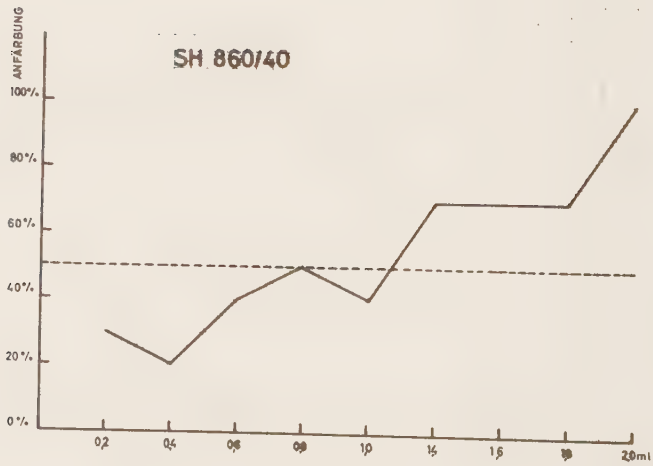
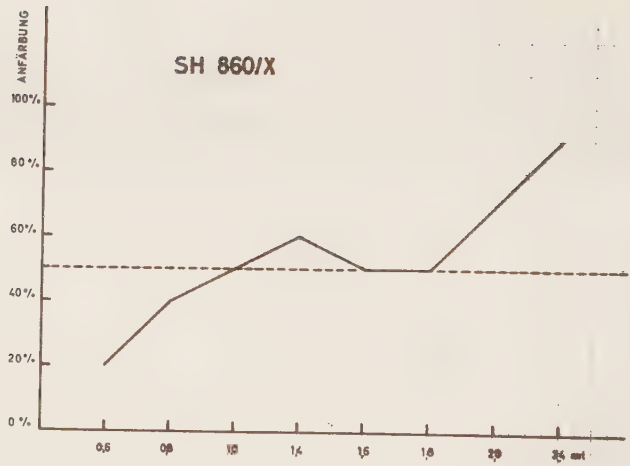
Anfärbung des:									
Tuber	Thala-	Cortex	Klein-	Hirn	diffus	tot u.	ohne An-	neg.	
cinereum	mus		hirns	grau	gefärbt	gefärbt	färbg.tot		
									x
									x
									x
x	x	x							
	x	x	x						
x									
									x
x	x	x							
x	x	x							
x	x	x							

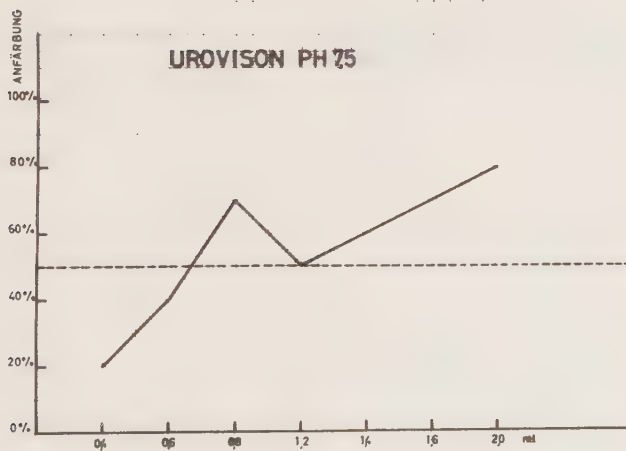
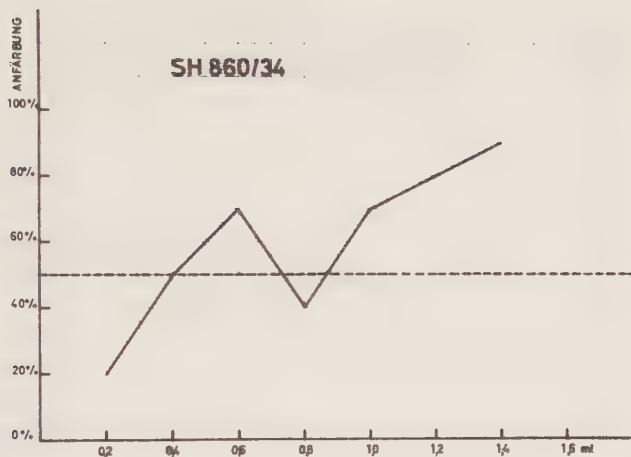
Is: 2,4 ml

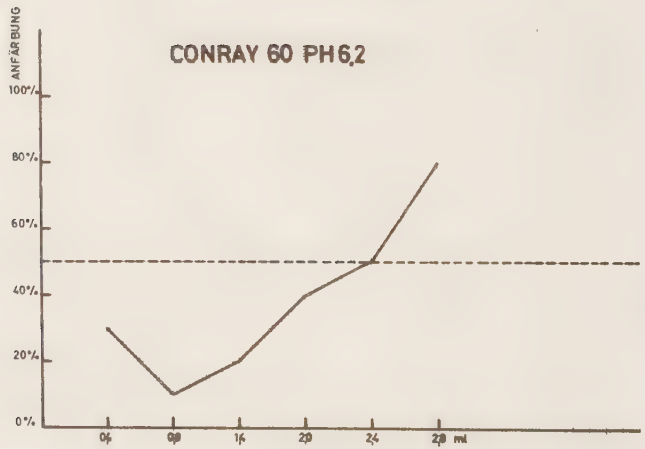
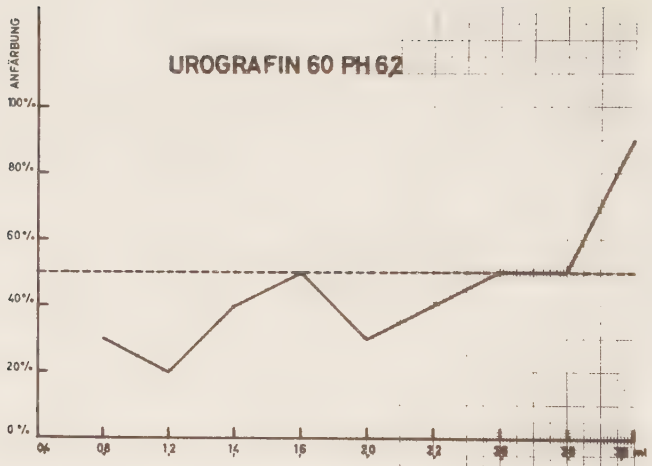
									x
x	x	x	x			x			
							x		
							x		
									x
					x				
x	x	x				x			
									x
									x
					x				

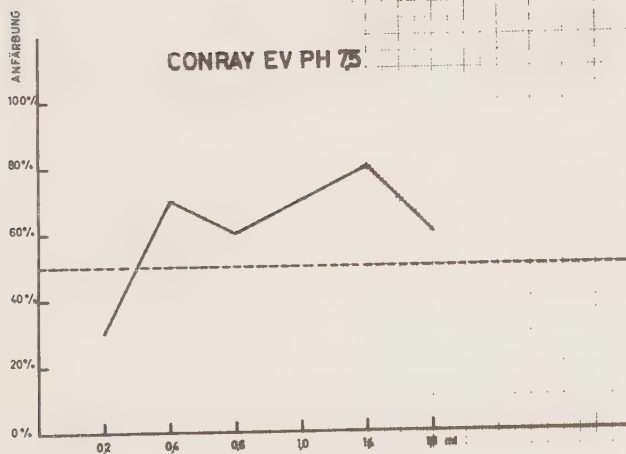
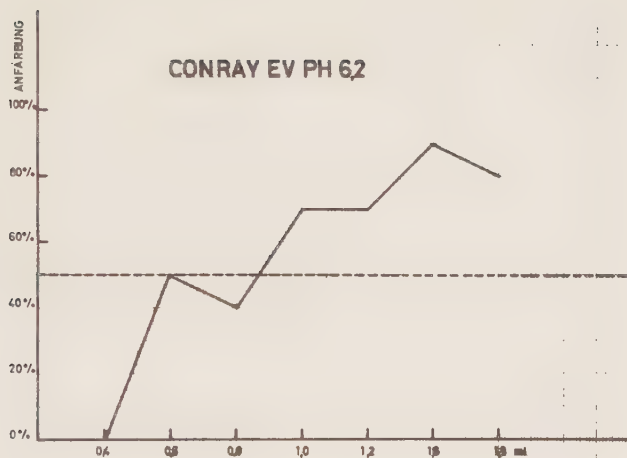
Is: 2,6 ml

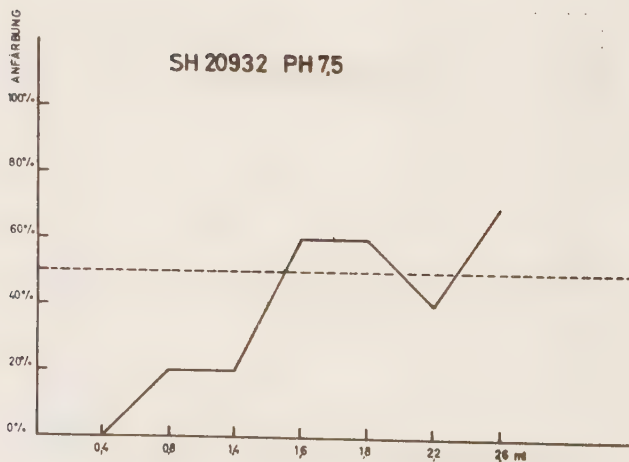
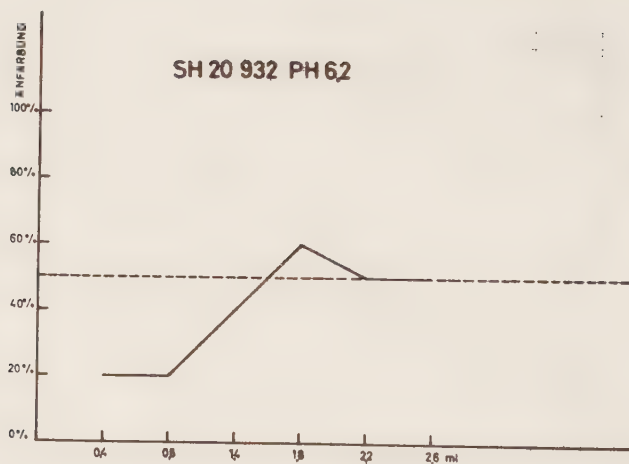
									x
x	x	x	x						
x	x	x	x						
x	x	x	x						
x	x	x	x				x		
x	x	x	x				x		
x	x	x	x						
x	x	x	x						
x	x	x	x						
x	x	x	x						

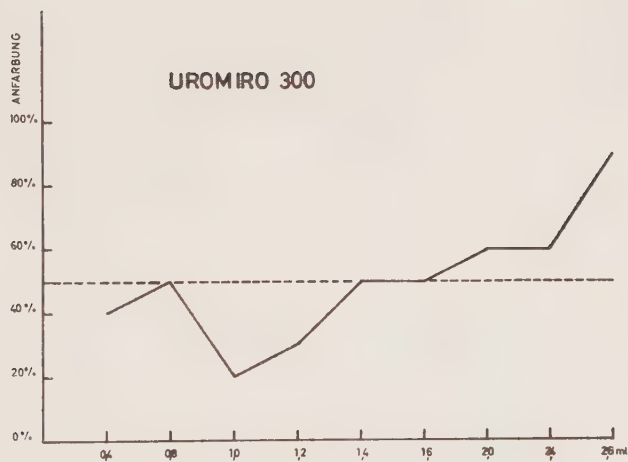












Präparat	pH	mit nichtangefärbten		ohne nichtangefärbte			
		ED ₅₀	Toten $\chi^2_{\text{bar.}}$ $\chi^2_{0,05}$	ED ₅₀	Tote $\chi^2_{\text{bar.}}$ $\chi^2_{0,05}$		
Urovison	7,5	0,84 (0,30-1,26)	2,94	11,07	0,87 (0,35-1,44)	3,30	11,07
Conray EV	6,2	0,83 (0,64-1,03)	4,86	11,07	0,83 (0,64-1,03)	4,86	11,07
SH 20 932	6,2	2,07 (1,15-552,2)	1,29	9,49	2,07 (1,15-552,2)	1,29	9,49
SH 20 932	7,5	1,85 (1,42-2,81)	4,89	11,07	1,85 (1,42-2,81)	4,89	11,07
SH 860/x		1,20 (0,77-1,64)	3,32	12,59			
SH 860/40		0,75 (0,45-1,09)	6,77	14,07			
SH 860/34		0,49 (0,23-0,71)	4,56	11,07			
Urografin 60	6,2	nichtsign. Regr.	9,99	15,51	nichtsign. Regr.	7,42	15,51
Conray 60	6,2	"	7,52	9,49	"	7,63	9,49
Conray EV	7,5	"	3,32	9,49	"	4,73	9,49
Uromiro	"	"	8,15	14,07	"	9,62	14,07

Probitanalysen

(durchgeführt mit der freundlichen Unterstützung der Firma Schering AG, Berlin)

Vergleiche

Präparat 1 bezügl. Präparat 2	mit nichtangefärbten Toten		ohne nichtangefärbte Tote	
	Titer	Bemerkungen	Titer	Bemerkungen
SH 2o 932 (6,2) - Conray EV (6,2)	0,45 (0,27-0,67)	signif.	0,45 (0,27-0,67)	signif.
SH 2o 932 (7,5) - Conray EV (6,2)	0,41 (0,25-0,59)	"	0,41 (0,25-0,59)	"
SH 86o/x - SH 86o/34	0,42 (0,24-0,69)	"	-	-
Urovison (7,5) - Conray EV (6,2)	0,90 (0,59-1,37)	nicht signif.	0,88 (0,56-1,34)	nicht signif.
SH 2o 932 (6,2) - SH 2o 932 (7,5)	1,09 (0,69-1,77)	"	1,09 (0,69-1,77)	"
SH 86o/x - SH 86o/4o	0,65 (0,39-1,06)	"	-	-
SH 86o/4o - SH 86o/34	0,64 (0,37-1,06)	"	-	-

III. Diskussion

A. Erläuterung der Probitanalysen

In der Arzneimittelpfung kann man häufig eine Wirkung nicht messen, sondern muß sich darauf beschränken festzustellen, ob sie eingetreten ist oder nicht (alternative oder qualitative Wirkungen oder Zielgrößen). Solche Wirkungen kann man auch in Abhängigkeit von der Dosis angeben, da bei einer bestimmten Dosis ein Teil der Versuchsobjekte eine Wirkung (z.B. Auftreten von Krämpfen, Tod des Versuchstieres) zeigt und mit steigender Dosis dieser Anteil zunimmt. Um Kenngrößen zu erhalten, definiert man Perzentilen und versteht z.B. unter LD_{50} die Dosis, bei der gerade 50% der Tiere sterben, unter CD_{95} die Dosis, bei der gerade 95% der Tiere geheilt werden (FINK und HUND, 1965).

Experimentell geht man nun so vor, daß man verschiedenen Stichproben von Tieren steigende Dosen der zu testenden Substanz verabreicht. Bei diesem Verfahren wird man selten gerade auf die 50%ige oder etwa 95%ige Wirkung stoßen. Die zu bestimmten Perzentilen gehörenden Dosen müssen also geschätzt werden. Das heißt, daß die Schätzwerte nicht die wahren Werte sind. Diese würde man nur erhalten, wenn man unendlich viele Tiere behandelte. Die Schätzwerte liegen aber innerhalb eines Vertrauensbereiches, den man mit vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit bestimmen kann (FINK und HUND, 1965).

Die Probitanalyse ist ein von BLISS (1952) und FINNEY (1952) eingeführtes Verfahren, das sich zur Lösung dieses Problems international durchgesetzt hat.

Es wird zunächst davon ausgegangen, daß Substanzen mit gleichem Wirkungsmechanismus unter gleichen biologischen Bedingungen in der Regel parallele Dosiswirkungskurven haben (BROCK und GEKS, 1951). Ein Prüfverfahren, das Abweichungen von der Parallelität testet, muß in die Analyse einbezogen werden. Dies ist notwendig, da keine für alle Perzentile gültige Aussage über Dosisrelation von zwei Substanzen bei alternativer Fragestellung gemacht werden kann, wenn Abweichungen von der Parallelität auftreten. Weicht also mindestens eine der Regressionsgeraden von der Parallelität ab, so ist die Analyse ungültig, da keine für alle Perzentile gültigen Dosisrelationen angegeben werden können (FINK et al., 1966).

Außerdem werden Tests auf Regression durchgeführt."Es ist bekannt, daß die Stärke pharmakologischer Wirkungen von der Dosis abhängt. Die Zunahme der Wirkung mit der Dosis ist nur in einem bestimmten Bereich ausgeprägt; eine quantitative Differenzierung von Wirkungen ist nur in diesem Bereich möglich. Unterhalb oder oberhalb von ihm erhält man entweder keine oder maximale Wirkungen. Um mit vorgegebener statistischer Sicherheit schließen zu können, daß die Dosen in diesem "wirksamen" Bereich gewählt wurden, werden Tests auf Regression einbezogen, die die Signifikanz der Dosis-Wirkungs-Beziehung prüfen. Ist diese nicht mit der vorgegebenen statistischen Sicherheit signifikant, so scheiden die Daten für das entsprechende Präparat aus der weiteren Analyse aus" (wörtlich nach FINK et al., 1966).

Schließt der Vertrauensbereich des auf der logarithmischen Abszisse gemessenen Abstandes zweier paralleler Regressionsgeraden den Wert 0 ein oder, damit gleichbedeutend, schließt der Vertrauensbereich des Quotienten zweier gleicher Perzentile den Wert 1 ein, so folgt daraus, daß kein signifikanter Unterschied in der Wirksam-

keit der beiden Substanzen besteht.

Betrachtet man nun die Probitanalysen unserer Versuche, so sieht man, daß die Präparate Urografin 60 (pH 6,2), Conray 60 (pH 6,2), Conray EV (pH 7,5) und Uromiro aus der Analyse ausgeschieden sind, da die Tests auf Regression keine Signifikanz der Dosis-Wirkungs-Beziehungen ergab. Deshalb konnten die Versuchsserien mit diesen Präparaten auch nicht zum Vergleich mit anderen herangezogen werden.

Die übrigen Präparate wurden miteinander verglichen. Hierbei ergab sich, wie aus der Tabelle hervorgeht, daß zwischen den Präparaten Urovison (pH 7,5) und Conray EV (pH 6,2), SH 2o 932 (pH 7,5) und SH 2o 932 (pH 6,2), SH 86o/x und SH 86o/4o und dem SH 86o/4o und SH 86o/34 kein signifikanter Wirkungsunterschied besteht (die Vertrauensbereiche der Quotienten zweier gleicher Perzentile schließen den Wert 1 ein).

Signifikante Unterschiede hingegen bestehen zwischen dem SH 2o 932 (pH 6,2) und dem Conray EV (pH 6,2), dem SH 2o 932 (pH 7,5) und dem Conray EV (pH 6,2) und zwischen den Präparaten SH 86o/x und dem SH 86o/34.

3. Auswertung der Ergebnisse

Wie aus der Besprechung der vorliegenden Literatur hervorgeht, ist die Beurteilung der Toxizität der Jothalamate im Vergleich zu den Diatrizoaten noch recht unterschiedlich und zum Teil widersprüchlich. Aus den Ergebnissen unserer eigenen Versuche über die Wirkung von Röntgenkontrastmitteln auf die Blut-Hirn-Schranke lassen sich nun folgende Schlüsse aus den Ergebnissen der Probitanalysen ziehen (siehe Tabelle "Vergleiche"):

Wir fanden keinen statistisch signifikanten Toxizitätsunterschied zwischen den Mischsalzen der Jothalamate und der Diatrizoate bezüglich ihrer Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke (Urovison - Conray EV).

Ein Vergleich des SH 2o 932 (pH 6,2) (Angiografin = reines Methylglucaminsalz der Urografinsäure) mit dem Conray EV (pH 6,2) (Natrium- und Methylglucaminmischsalz im Verhältnis 36 : 24) ergab einen Titer von 0,45, d.h. das Conray EV (pH 6,2) ist rund 2,2 mal toxischer als das Angiografin. Ein ebenfalls signifikanter Toxizitätsunterschied besteht zwischen dem Angiografin (pH 7,5) und dem Conray EV (pH 6,2). Der Titer beträgt hier 0,41, d.h. das Conray EV (pH 6,2) ist 2,44 mal toxischer als das Angiografin (pH 7,5).

Der Vergleich der Uromiросäurederivate führte zu den folgenden Ergebnissen: zwischen dem SH 86o/x (reines Methylglucaminsalz der Urominosäure) und dem SH 86o/4o (Natrium- und Methylglucaminmischsalz im Verhältnis 41,25 : 18,35) ergab sich kein signifikanter Unterschied; dasselbe gilt für das SH 86o/4o im Vergleich zu dem SH 86o/34 (reines Natriumsalz der Uromiросäure). Ein deutlicher Toxizitätsunterschied jedoch besteht zwischen dem SH 86o/x und dem SH 86o/34. Hierfür wurde ein Titer von 0,42 errechnet, was bedeutet, daß das reine Natriumsalz

rund 2,4 mal toxischer ist als das reine Methylglucaminsalz der Uromirosäure.

Es wurde weiterhin untersucht, inwieweit eine pH-Änderung des Kontrastmittels die Störbarkeit der Blut-Hirn-Schranke beeinflußt. Verglichen wurden das SH 2o 932 (Angiografin) pH 6,2 und das SH 2o 932 (Angiografin) pH 7,5, und es ergab sich kein signifikanter Toxizitätsunterschied zwischen diesen beiden Substanzen. Dies bedeutet, daß eine pH-Verschiebung zum sauren Bereich hin innerhalb dieser Grenze keine stärkere Blut-Hirn-Schrankenstörung hervorruft als das Kontrastmittel mit dem annähernd physiologischen pH-Wert.

C. Diskussion der Literatur und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen

Als erster wies EHRLICH (1885) auf eine Besonderheit des Stoffaustausches zwischen Blut und Hirngewebe hin. Seine Versuche mit dem Coerulein S zeigten, daß bei seiner parenteralen Applikation sämtliche Organe mit Ausnahme des Zentralnervensystem angefärbt wurden. GOLDMANN konnte im Jahre 1913 ein besonderes zwischen Blut und Hirnzellen gelegenes Schutzsystem nachweisen. Dieses Schutzsystem, die Blut-Hirn-Schranke, besteht aus der Endothelschranke der cerebralen Gefäße und den Saugfüßen der Astrocyten (ZÜLCH, 1959). HAGER (1961) vertritt die Ansicht, daß das Permeabilitätsverhalten im Gehirn den Durchlässigkeitseigenschaften von Zellmembranen entspricht, da ein extrazellulärer Raum, der eine freie Diffusion von Stoffen aus dem Blutstrom gestatten würde, fehlt. Die Zellmembranen sind hier unmittelbar nachgeschaltet. Die Blut-Hirn-Schranke gewährleistet einen selektiven Stoffaustausch und erhält damit eine unveränderte chemische Umgebung für die Nervenzelle aufrecht (BAKAY, 1961). Dieser selektive Stoffaustausch ist an ein intaktes cerebrales Gefäßsystem gebunden.

Die modernen Kontrastmittel sollen folgende Forderungen erfüllen: gute Kontrastgabe, niedrige Toxizität, geringe Viskosität (BERNSTEIN et al., 1962), kurzfristige und vollständige Ausscheidung der injizierten Substanzen und weitgehend neutrales Verhalten gegenüber bestimmten Strukturen (wie z.B. Gefäßwände) und Organen (z.B. Gehirn und Niere) (SCHMITT et al., 1967).

Die heute gebräuchlichsten Kontrastmittel gehören zu einer der folgenden Gruppen: Diatrizoat, Jothalamat, Metrizoat und Jodamide. Diese Kontrastmittel können in

drei verschiedenen Formen vorliegen: als reines Natriumsalz, als reines Methylglucaminsalz und als Natrium- und Methylglucaminmischsalz.

Die Beurteilung der Toxizität eines Kontrastmittels erfolgt anhand von Allgemeinschäden (z.B. Blutdruckabfall, Abnahme der Atemfrequenz) und lokalen Schäden (z.B. Alteration der Hirndurchblutung, neuromuskuläre Reaktionen, Endothelläsionen mit nachfolgender Permeabilitätsstörung).

Zu den Faktoren, die beim Gebrauch von Kontrastmitteln von Bedeutung sind, gehören folgende: chemische Struktur des Kontrastmittels, Salzzusammensetzung, Konzentration, Menge der Testsubstanz, die mit dem Kapillarendothel in Kontakt tritt, die Zeit, während der die Konzentration vorherrscht, der osmotische Druck, der pH-Wert des Kontrastmittels, der Injektionsdruck und die Injektionszeit.

Chemische Struktur. Aus der hier besprochenen Literatur geht hervor, daß von fast allen Autoren die Diatrizoate als die für die Angiographie geeignetsten Kontrastmittel angesehen werden (geringe Allgemeinschäden wie Blutdruckabfall und geringe lokale Schädigungen wie Blut-Hirn-Schranken-Störungen) (WHITELEATHER 1956, VOSSE 1960, TÖRNELL 1963).

Salzzusammensetzung. Ebenfalls mit großer Übereinstimmung werden die reinen Natriumsalze sowohl der Diatrizoate als auch der anderen Kontrastmittelgruppen als die toxischsten und die reinen Methylglucaminsalze als die am wenigsten toxischen angesehen. Die Natrium- und Methylglucaminmischsalze nehmen eine Mittelstellung ein, wobei die Toxizität mit steigendem Natriumanteil zunimmt und entsprechend mit steigendem Methylglucaminanteil abnimmt (SJÖGREN 1957, VOSSE 1960, GENSINI und DiGIORGIO 1964,

FISCHER 1965, FISCHER 1965, SCHMITT 1966, MAURER und VLEUGELS 1967). Die große Toxizität der reinen Natriumsalze wird darauf zurückgeführt, daß die Natriumionen die Permeabilität von Zellmembranen erhöhen (GENSINI und DiGIORGIO 1964) und damit die Diffusion des organischen Jods erleichtern. Die Methylglucaminionen hingegen erschweren die Diffusion des organischen Jods in die Gewebe.

Konzentration, Menge der Testsubstanz, Zeit. Die Ausdehnung der Gefäßläsionen, die von Kontrastmitteln hervorgerufen werden können, sind der Konzentration, der Menge der Testsubstanz, die mit dem Kapillarendothel in Kontakt tritt und der Zeit, während der die Konzentration vorherrscht, proportional (BROMAN und OLSSON, 1956).

Osmotischer Druck. Der Einfluß des osmotischen Druckes eines Kontrastmittels kann folgendermaßen beurteilt werden: sowohl stark hyper- als auch stark hypotone Lösungen führen zu Endothelläsionen (GOTTLOB und ZINNER, 1965).

pH-Wert. Eine Änderung des pH-Wertes von Kontrastmitteln führt hauptsächlich zu lokalen Schäden. Diese sind folgendermaßen beschrieben:

a. Eine pH-Erniedrigung auf der Hirnseite und eine pH-Erhöhung auf der Blutseite steigert die Blut- Hirn-Schranken-Permeabilität; pH-Änderungen im umgekehrten Sinne scheinen eher schrankenabdichtende Wirkung zu haben (BECKER und QUADBECK, 1952).

b. Kontrastmittel mit einem pH-Wert von 7,2 bis 7,6 rufen keine Blut-Hirn-Schranken-Störungen hervor (BASSET, 1953).

c. LELEK und POKORNY (1967) berichten von histologischen Veränderungen an der Niere, die nach Applikation

von Jothalamaten schwerer sein sollen als nach Diatrizoaten. Als eine mögliche Ursache dieser schädigenden Wirkung der Jothalamate führen die Autoren eine Verschiebung des pH-Wertes in saurer Richtung an.

d. STEWART et al. (1965) untersuchten die Rückenmarksschäden, die durch eine Änderung des pH-Wertes von Kontrastmitteln hervorgerufen werden können anhand des Jothalamates Angio-Conray. Sie fanden, daß die Rückenmarkstoxizität geringer war, wenn statt eines Präparates mit annähernd physiologischem pH ein alkalisch reagierendes Kontrastmittel appliziert wurde.

Die Befunde von BECKER und QUADBECK (1952) widersprechen sowohl denen von LELEK und POKORNY (1967) als auch denen von STEWART et al. (1965). Da aber die Angaben über Untersuchungsmaterial und Versuchsanordnung bei BECKER und QUADBECK (1952) sehr gering sind, können ihre Ergebnisse nicht zu einem kritischen Vergleich mit anderen herangezogen werden.

Injektionsdruck und Injektionszeit. BROMAN und OLSSON (1956) untersuchten diese beiden Faktoren. Die Injektionszeit halten sie für die klinische Angiographie nicht für sehr wichtig. Ihre Tierexperimente aber zeigten, daß eine Injektionszeit von über 40 sec zusammen mit der entstehenden cerebralen Anoxie das Auftreten von Krämpfen begünstigt.

Die Kontrastmittelgruppe der Jothalamate wird von den verschiedenen Autoren im Vergleich zu den Diatrizoaten sehr unterschiedlich beurteilt. Zunächst wurde kurz nach ihrer Einführung im Jahre 1962 von LASSER (1962), DOTTER (1932), SESSIONS (1962) und MAURER und VLEUGELS (1964) berichtet, daß die Jothalamate die Diatrizoate hinsichtlich der Neurotoxizität bei gleich

guter Kontrastgabe übertreffen. Ebenfalls über eine bessere Verträglichkeit berichteten CHASE (1965) und HAYES (1966).

KRICHEFF (1966) (cerebrale Angiographie) und MAURER und VLEUGELS (1967) hingegen berichteten, daß die Diatrizoate und die Jothalamate sich in ihrer Toxizität nicht unterscheiden. Sie beurteilten die Toxizität anhand von Allgemeinschäden wie Blutdruckveränderungen und Lokalschäden wie neurologische Komplikationen.

STEWART et al. (1965) und KRICHEFF und CHASE (1967) (Brachialisarteriographie) berichteten über Versuchsreihen, die dafür sprachen, daß die Jothalamate mit einer größeren Toxizität belastet sind als die Diatrizoate.

KRICHEFF (1967) fand bei der Brachialisarteriographie Spasmen der Arteria brachialis zweimal so häufig nach Jothalamaten wie nach Diatrizoaten.

Übereinstimmend sind jedoch die Autoren der Ansicht, daß die Toxizität auch bei den Jothalamaten von den Natriumverbindungen über die Natrium- und Methylglucaminmischsalze zu den reinen Methylglucaminsalzen hin abnimmt.

Unsere eigenen Versuche ergaben, daß zwischen den Mischsalzen der Diatrizoate und der Jothalamate hinsichtlich ihrer Toxizität für die Blut-Hirn-Schranke kein signifikanter Unterschied besteht.

Bei den Vergleichen zwischen Angiografin (pH 6,2) und dem Conray EV (pH 6,2), zwischen Angiografin (pH 7,5) und Conray EV (pH 6,2) und zwischen SH 86o/x und dem SH 86o/34 zeigte es sich jedoch eindeutig, daß die Natrium- und Methylglucaminmischsalze bzw. die reinen Natriumsalze toxischer sind als die reinen Methylglucaminsalze.

Der Vergleich zwischen Angiografin (pH 6,2) und Angiografin (pH 7,5) ergab, daß die pH-Verschiebung dieses Kontrastmittels bis zu dieser Grenze die Blut-Hirn-Schranke nicht stärker beeinträchtigt als dasjenige mit einem annähernd physiologischen pH-Wert.

IV. Zusammenfassung

A. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst das anatomische Substrat und die Funktion der Blut-Hirn-Schranke erläutert. Weiterhin wird auf die physikalischen, chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der modernen Röntgenkontrastmittel eingegangen. Die gebräuchlichsten Kontrastmittel werden anhand der vorliegenden Literatur besprochen und miteinander verglichen. Ziel der eigenen experimentellen Untersuchungen ist es, die Jothalamate und die Diatrizoate hinsichtlich der Störungen, die sie an der Blut-Hirn-Schranke verursachen können, zu vergleichen und die Toxizitätsunterschiede zwischen den reinen Natriumsalzen, den Natrium- und Methylglucaminmischsalzen und den reinen Methylglucamin-salzen dieser beiden Kontrastmittelgruppen herauszuarbeiten. Weiterhin wird darauf eingegangen, inwieweit eine pH-Änderung der Röntgenkontrastmittel die Störbarkeit der Blut-Hirn-Schranke beeinflusst.

B. Methodik

Als Versuchstiere dienten Ratten, denen 0,1 mg/kg einer 1%igen Evans-Blue-Lösung intravenös appliziert wurde. Anschließend wurde eine einmalige Kontrastmitteldosis durch einen Katheter in die A.carotis injiziert. Die Tiere wurden durch Injektion einer 10%igen Formalinlösung in den Carotiskatheter getötet und die freipräparierten Gehirne in 4%igem Formalin fixiert. Nach Sektion der Gehirne durch mehrere Frontalschnitte wurde ihre Anfärbung makroskopisch beurteilt.

C. Ergebnisse

Aus unseren Versuchsergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Zwischen den Jothalamaten und den Diatrizoaten besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer Toxizität für die Blut-Hirn-Schranke.
2. Bei beiden Kontrastmittelgruppen sind die reinen Natriumsalze für die Blut-Hirn-Schranke am toxischsten, die reinen Methylglucaminsalze am wenigsten toxisch. Die Natrium- und Methylglucaminmischsalze nehmen eine Mittelstellung ein.
3. Eine pH-Verschiebung der Kontrastmittel zum sauren Bereich hin bis pH 6,2 ruft keine stärkere Schrankenstörung hervor als die Kontrastmittel mit annähernd physiologischem pH-Wert.

D. Schlußfolgerung

1. Für die Carotisangiographie können die Jothalamate und die Diatrizoate gleichermaßen verwendet werden.
2. Es empfiehlt sich bei der cerebralen Angiographie jeweils den reinen Methylglucaminsalzen den Vorzug zu geben.
3. Kontrastmittel bis zu einem pH von 6,2 rufen keine stärkere Schrankenstörung hervor als solche, deren pH in einem annähernd physiologischen Bereich liegt.

Literaturverzeichnis

=====
BAKAY, L.

Neuere Ergebnisse der Blut-Hirn-Schrankenforschung
Dtsch.Z.Nervenheilk. 182, 238 (1961)

BASSET, R.C., J.S. ROGERS, G.R. CHERRY und C. GRUZHIT

The effect of contrast media on the blood-brain-
barrier
J.Neurosurg. 10, 38 (1953)

BÄTZNER, G.

Gewebeschädigung durch Thorotrastsarkomgefahr
Med.Rdsch. 6, 187 (1947)

BECKER, H. und G. QUADBECK

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktions -
weise der Blut-Hirn-Schranke
Zschr.Naturforsch. 7b, Heft 9/10, 493 (1952)

BERNSTEIN, E.F., RELLER, C.R. und T.B. GRAGE

Experimental studies of Angio-Conray: A new angio-
graphic agent
Radiology 79, 3:389 (1962)

BLISS, C.I.

The statistics of bioassay
Academic Press, New York 1952

BLOOR, B.M., F.L. WRENN, G. MARGOLIS

An experimental evaluation of certain contrast
media used for cerebral angiography. Electroencepha-
lographic and histopathological correlations
J.Neurosurg. 8, 585 (1951)

BROADBRIGDE, A.T. und E.V.LESLIE

Cerebral angiographic contrast media. A comparison of Hypaque 45% and Urografin 60% and an assessment of the relative clinical toxicity of Urografin 60%, Hypaque 45%, Diaginol 25% and Diodone 35% in carotid arteriography

Brit.J.Radiol. Vol.XXXI, No.370, 556 (1957)

BROCK, N. und F.J.GEKS

Die Bestimmung der therapeutischen Breite von Arzneimitteln

Arzneimittel-Forsch.1, 63 (1951)

BROMAN, T.

Über die Farbstoffindikormethode als tierexperimentelle Funktionsprobe des Bluthirnschrankensystems

Scand.Arch.Physiol.80, 59 (1938)

Gibt es eine Blut-Hirn-Schranke?

Arch.psychiat. 112, 290 (1940)

Über cerebrale Zirkulationsstörungen. Tierexperimentelle Untersuchungen über Mikroembolien, Schädigungen der Gefäßpermeabilität und Blutungen verschiedener Art

Acta path.scand.Suppl. Bd.42 (1940)

On basic aspects of the blood-brain-barrier

Acta psychiat. scand. 30, 115 (1955)

The possibilities of the passage of substances from the blood to the central nervous system

Acta psychiat.neurol.16, 1 (1941)

Weitere Untersuchungen über die Farbstoffindikormethode als Funktionsprobe der Bluthirnschranke im Tierexperiment

Acta physiol.scand. 2, 83 (1941)

BROMAN, T., R. EDSTRÖM, O. STEINWALL

Technical aspects on dyes and radiotracers in the determination of blood-brain-barrier damage

Acta psychiat. scand. 36, 69 (1961)

BROMAN, T. und A. LINDBERG-BROMAN

An experimental study of disorders in the permeability of the cerebral vessels (the blood-brain-barrier) produced by chemical and physico-chemical agents

Acta physiol. scand. 10, 102 (1945)

BROMAN, T. und O. OLSSON

The Tolerance Of Cerebral Blood Vessels To A Contrast Medium Of The Diodrast Group

Acta Radiol. 30, 326 (1948)

Technique for the pharmacodynamic investigation of contrast media for cerebral angiography

Acta radiol. 45, 96 (1953)

Experimental Comparison of Diodonium with Sodium Acetrizate with reference to possible injurious effects on the blood-brain-barrier

Acta radiol. 46, 346 (1956)

CHASE, N. E. und I. I. KRICHET

The comparison of the complication rates of Meglumine Jothalamate and Sodium Diatrizoate in cerebral Angiography

Amer. J. Roentgenol. XCV, 4, 352 (1965)

DOTTER, C. T. und K. R. STRAUBE

Low viscosity contrast media for cardiovascular visualization

Amer. J. Roentgenol. 35, 1071 (1961)

DOTTER, C. T., K. R. STRAUBE, BILBAO, V. C. HINCK

A new contrast medium for intravascular use

Northw. Med. 61, 41 (1962)

EHRlich,P.

Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus

Berlin, 1885

FINK,H. und G.HUND

Probitanalyse mittels programmgesteuerter Rechenanlagen

Arzneimittel-Forsch. 15, 624 (1965)

FINK,H., G.HUND, D.MEYSING

Vergleich biologischer Wirkungen mittels programmierter Probitanalyse

Meth.Inform.Med. 5, No.1, 19 (1966)

FINNEY,D.J.

Probit Analysis.

2nd.ed.,Cambridge Univ.Press, Cambridge 1952

FISCHER,H.W.

Viscosity, Solubility And Toxicity In The Choice Of An Angiographic Contrast Medium

Angiology 16, 12:759 (1965)

FISCHER,H.W. und S.H.CORNELL

The Toxicity of the Sodium an Methylglucamine Salts of Diatrizoate, Jothalamate, and Metrizoate

Radiology 85, No.6, 1013 (1965)

FISCHER,H.W. und J.W.ECKSTEIN

Comparison of cerebral angiographic contrast media by their circulatory effects. (An experimental study)

Amer.J.Roentgenol. 86, 1:166 (1961)

GENSINI,G.G. und S.DiGIORGI

Myocardial Toxicity of Contrast Agents Used in Angiography

Radiology 82, 24 (1964)

GOLDMANN, E.

Experimentelle Untersuchungen über die Funktion
des Plexus chorioidei und der Hirnhäute

Arch.klin.Chir. 101, 735 (1913)

GOTTLOB, R.

Über die lokalen Kontrastmittelschäden bei der
Angiographie

Med.Welt, 1893 (1965)

GOTTLOB, R. und G.ZINNER

Über die Schädigung des Venenendothels durch ver-
schiedene Noxen

Wien.klin.Wschr. 71, 27:482 (1959)

GOTTLOB, R. und G.ZINNER

Die Bestimmung der endothelschädigenden Wirkung
injizierbarer Lösungen. Der Einfluß des osmoti-
schen Druckes und des pH.

Wien.klin.Wschr. 77, 149 (1965)

GOTTLOB, R., G.ZINNER und F.GOLDSCHMIDT

Über die Testmethoden zur Feststellung der lokalen
schädlichen Wirkung von Röntgenkontrastmitteln bei
der Angiographie

Langenbecks Arch.klin.Chir. Bd.285, 591 (1957)

GROSS, S.W.

Cerebral arteriography in the dog and in man
with a rapidly excreted organic iodide

Proc.Soc.exp.Biol.Med. 42, 258 (1939)

Cerebral arteriography. Its place in neurologic
diagnosis

Arch.Neurol.Psychiatr.46, 704 (1941)

HAGER, H.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die
Feinstruktur der Blutgefäße und der perivascu-
lären Räume im Säugetierhirn

Acta Neuropath. 1, 6 (1961)

HÄUSSLER, G.

Über die Darstellung der Hirngefäße mit Äthyltri-
jodstearat

Fortschr. Röntgenstr. 60, 171 (1939)

HUBER, P. und J. HANDA

Der Einfluß von Kontrastmitteln auf Hirngefäße
und Hirndurchblutung

Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 97, 2:282
(1966)

KAUTZKY, R. und K. J. ZÜLCH

Neurologisch-Neurochirurgische Röntgendiagnostik

Springer Verlag

Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

KRICHEFF, I. I. und N. E. CHASE

Evaluation of Complication Rates of Meglumine
Diatrizoate and Meglumine Jothalamate in Cerebral
Angiography

Amer. J. Roentgenol. CI, 1, 220 (1967)

KRISTIANSEN, K. und J. CAMMERMEYER

An experimental investigation on the effect of
arteriography with Perabrodil on the brain

Acta radiol. 23, 111 (1942)

LASSER, E. C., R. S. FARR, T. FUJIMAGARI, W. N. TRIPP

The significance of protein binding of contrast
media in roentgen diagnosis

Amer. J. Roentgenol. 87, 2:338 (1962)

LASSER, E. C., S. LEE, E. FISCHER, B. FISCHER

Some further pertinent considerations regarding the
comparative toxicity of contrast materials for the
dog kidney

Radiology 78, 2:240 (1962)

LELEK, I. und L. POKORNY

Untersuchungen über die Nephrotoxizität der jothalamhaltigen Kontrastmittel (Conray, Angio-Conray) mittels experimenteller renaler Angiographien

Fortschr.Röntgenstr. 106, 247 (1967)

Experimentelle Untersuchung der postangiographischen Nierenschädigung mit Diatrizoat (Urografin, Visotrast, Uromiro) Kontrastmitteln

Fortschr.Röntgenstr. 106, 1 (1967)

LEWANDOWSKI, M.

Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit

Zschr.klin.Med. 40, 480 (1900)

MAURER, H. J. und W. VAHLENSIECK

Zur Frage der Schädigung durch Röntgenkontrastmittel bei der renalen Angiographie

Arzneimittel-Forsch. 14, 298 (1964)

MAURER, H. J. und E. VLEUGELS

Klinische Untersuchungen zur Toxizität von harnpflichtigen Kontrastmitteln

Radiol.Diagn. 8/4, 451 (1967)

OLSSON, O.

On hepatosplenography with "Jodsol"

Acta radiol. 22, 749 (1941)

SCHIMANSKI, K. und P. KRAPP

Erfahrungen mit Jothalamaten bei Gefäßdarstellungen

Röntgenblätter, 19. Jahrgang, 6, 347 (1966)

SCHMIDT, C. G.

Physiologische Chemie einzelner Lebensvorgänge und Organe. Gehirn und Nerven

in: Hdb. Physiol. Chemie II/2a
Springer Verlag Heidelberg 1956

SCHMIDT, G.

Zur Toxizität jodhaltiger Kontrastmittel unter besonderer Berücksichtigung lokaler Reaktionen

Rad.diagn. 8, 4:431 (1967)

SESSIONS, R.T., E.W. WINFREY, D.A. KILLEN, J.H. FOSTER

Experimental evaluation of a new angiographic contrast medium

Surg.Gynec.Obstet. 115, 137 (1962)

SJÖRGEN, S.E.

zitiert nach Törnell, G. (1963)

The effect on heart rate by different contrast media used in carotid angiography

Paper read at the V.Symposium Neuroradiologicum, Bruxelles 1957. Not published

SKOOG, T.

On the vital staining of the central nervous system. Experiments devised to break down by allergic reaction the blood-brain-barrier in the medullary vestibular region of guinea-pigs

Acta oto-laryng. 25, 365 (1937)

SPATZ, H.

Versuche zur Nutzbarmachung der E.Goldmann'schen Vitalfarbstoffversuche für die Pathologie des Zentralnervensystems

Allg.Z.Psychiatr. 80, 285 (1924)

Untersuchungen über Stoffspeicherungen und Stofftransport im Nervensystem

Z.Neur. 89, 130 (1924)

Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper

Arch.Psychiatr. 101, 267 (1933)

STEWART, B.H., R.L. DIMOND, C.F. FERGUSON, P.B. SHEPHARD

Experimental renal arteriography : comparison of spinal cord and renal toxicity from iothalamate and diatrizoate compounds

J.Urol. 94, 695 (1965)

TÖRNELL,G.

Influence of contrast media on the central nervous system

Acta Radiol.Vol.1, Fasc.3, 932 (1963)

TSCHIRGI,R.D.

The Blood-Brain-Barrier.

In: Biology of Neuroglia, pp.130-138.

Ed.W.F.WINDLE, Springfield (III): Thomas 1958

VOSSE,A.

Etude expérimentale de la tolérance des produits de contraste triiodés par la barrière hémato-cérébrale

Rev.méd. Liège 15, 625 (1960)

WENDE,S. und P.MARX

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke durch Kontrastmittel

Radiologe (Berl.) 6.Jahrgang, Heft 12, 509 (1966)

WHITELEATHER,J.E. und Z.L.de SAUSSURE

Experience with a new contrast medium (Hypaque) for cerebral angiography

Radiology 67, 537 (1956)

ZEMAN,W. und J.R.MAITLAND INNES

Craigie's Neuroanatomy of the rat

New York, London: Academic Press 1963

ZINNER,G. und R.GOTTLOB

Die gefäßschädigende Wirkung verschiedener Röntgenkontrastmittel, vergleichende Untersuchungen

Fortschr.Röntgenstr. 41, 4:507 (1959)

ZÜLCH,K.J.

Störungen des intrakraniellen Druckes

in: Hdb.Neurochirurgie, Grundlagen I,
Springer Verlag Heidelberg 1959

Zum Schluß der Arbeit habe ich noch die angenehme Aufgabe, Herrn Prof.Dr.S.Wende für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit zu danken.

Außerdem möchte ich mich bei Fräulein Erdmann für die Hilfe bei der Durchführung der Experimente und den Mitarbeitern der Firma Schering AG,Berlin, für die freundliche Überlassung der Literatur bedanken.

Lebenslauf

=====

Am 12. Dezember 1943 wurde ich, Jutta Kramer, als Tochter des Majors Martin Kramer und seiner Ehefrau Theresia Kramer, geborene Matz, in Rumburg (CSSR) geboren.

Von 1949 bis 1955 besuchte ich die Herz-Jesu-Schule in Berlin-Charlottenburg. Zu Ostern 1955 wechselte ich auf die Waldoberschule, ebenfalls in Berlin-Charlottenburg, über, wo ich im Jahre 1962 das Abitur bestand.

Im Jahre 1959 fuhr ich als Austauschschülerin der Waldoberschule in die USA, wo ich ein Jahr lang die Radnor High School in Radnor, Pennsylvania, besuchte.

Ich habe an der Freien Universität Berlin Medizin studiert und dort 1963 das Vorphysikum, 1964 das Physikum und 1968 das Staatsexamen abgelegt. Während meines Studiums habe ich zweimal in den USA famuliert: im Jahre 1965 im Mount Sinai Hospital in New York und im Jahre 1966 im Jewish Hospital of Brooklyn, ebenfalls in New York.

Nach Beendigung des Studiums habe ich vier Monate als Medizinalassistentin im Städtischen Krankenhaus am Mariendorfer Weg gearbeitet und bin zur Zeit Medizinalassistentin in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit.

